

PENT COOPERATION TREA . Y

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

Date of mailing: 27 July 2000 (27.07.00)	To:  Assistant Commissioner for Patents United States Patent and Trademark Office Box PCT Washington, D.C.20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  in its capacity as elected Office
International application No.: PCT/JP00/00247	Applicant's or agent's file reference: 1178
International filing date: 20 January 2000 (20.01.00)	Priority date: 20 January 1999 (20.01.99)
Applicant: YAMAGUCHI, Hiroyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

20 January 2000 (20.01.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---



# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum)

1178

### Box No. I TITLE OF INVENTION

PROTEASOME INHIBITORS

### Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

6-1, Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo  
100-8185 Japan

This person is also inventor.

Telephone No. 03-3282-0036

Facsimile No. 03-3282-1527

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

### Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

YAMAGUCHI Hiroyuki

c/o Tokyo Research Laboratories

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

6-6, Asahi-machi 3-chome, Machida-shi  
Tokyo 194-8533 Japan

This person is:

applicant only

applicant and inventor

inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

### Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

agent

common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.



## Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ASAII Akira  
c/o Tokyo Research Laboratories  
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
6-6, Asahi-machi 3-chome, Machida-shi  
Tokyo 194-8533 Japan

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MIZUKAMI Tamio  
c/o Head Office  
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
6-1, Otemachi 1-chome, Chiyoda-ku  
Tokyo 100-8185 Japan

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

YAMASHITA Yoshinori  
c/o Tokyo Research Laboratories  
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
6-6, Asahi-machi 3-chome, Machida-shi  
Tokyo 194-8533 Japan

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

AKINAGA Shiro  
c/o Pharmaceutical Research Institute  
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho  
Sunto-gun, Shizuoka 411-8731 Japan

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.



## Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

IKEDA Shun-ichi  
c/o Sakai Research Laboratories  
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
1-53, Takasu-cho 1-chome, Sakai-shi  
Osaka 590-0003 Japan

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KANDA Yutaka  
c/o Pharmaceutical Research Institute  
KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
1188, Shimotogari, Nagaizumi-cho  
Sunto-gun, Shizuoka 411-8731 Japan

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

JP

State (that is, country) of residence:

JP

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

applicant only  
 applicant and inventor  
 inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:  all designated States  all designated States except the United States of America  the United States of America only  the States indicated in the Supplemental Box

Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.



## Box No. V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

## Regional Patent

AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT

EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT

EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT

OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) .....

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

<input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates .....	<input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....	
<input checked="" type="checkbox"/> AL Albania .....	<input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....	
<input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia .....	<input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania .....	
<input checked="" type="checkbox"/> AT Austria .....	<input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg .....	
<input checked="" type="checkbox"/> AU Australia .....	<input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia .....	
<input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan .....	<input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova .....	
<input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina .....	<input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar .....	
<input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....	<input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia .....	
<input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria .....	<input checked="" type="checkbox"/> .....	
<input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil .....	<input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia .....	
<input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....	<input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....	
<input checked="" type="checkbox"/> CA Canada .....	<input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico .....	
<input checked="" type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein .....	<input checked="" type="checkbox"/> NO Norway .....	
<input checked="" type="checkbox"/> CN China .....	<input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand .....	
<input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba .....	<input checked="" type="checkbox"/> PL Poland .....	
<input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic .....	<input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....	
<input checked="" type="checkbox"/> DE Germany .....	<input checked="" type="checkbox"/> RO Romania .....	
<input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark .....	<input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation .....	
<input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia .....	<input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....	
<input checked="" type="checkbox"/> ES Spain .....	<input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden .....	
<input checked="" type="checkbox"/> FI Finland .....	<input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore .....	
<input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom .....	<input checked="" type="checkbox"/> SI Slovenia .....	
<input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada .....	<input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia .....	
<input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia .....	<input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....	
<input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....	<input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan .....	
<input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....	<input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....	
<input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia .....	<input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey .....	
<input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary .....	<input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago .....	
<input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia .....	<input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....	
<input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....	<input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....	
<input checked="" type="checkbox"/> IN India .....	<input checked="" type="checkbox"/> US United States of America .....	
<input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland .....	<input checked="" type="checkbox"/> .....	
<input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....	<input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan .....	
<input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya .....	<input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam .....	
<input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan .....	<input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia .....	
<input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea .....	<input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa .....	
<input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea .....	<input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe .....	
<input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan .....	Check-boxes reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:	
<input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....	<input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica .....	<input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco .....
<input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....	<input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica .....	<input checked="" type="checkbox"/> TZ Tanzania .....

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)



Box No. VI PRIORITY CLAIM		<input type="checkbox"/> Further priority claim is indicated in the Supplemental Box.		
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 20.01.99	Patent Application No. 12391/99	JP		
item (2) 08.10.99	Patent Application No. 288539/99	JP		
item (3)				

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1), (2)

\* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

#### Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

**Choice of International Searching Authority (ISA)** (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /      JP      Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)      Number      Country (or regional Office)

ISA /      JP

#### Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains the following number of sheets:

request	:	5
description (excluding sequence listing part)	:	101
claims	:	6
abstract	:	1
drawings	:	0
sequence listing part of description	:	0

Total number of sheets : 113

This international application is accompanied by the item(s) marked below:

- fee calculation sheet
- separate signed power of attorney
- copy of general power of attorney, reference number, if any:
- statement explaining lack of signature
- priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):
- translation of international application into (language):
- separate indications concerning deposited microorganism or other biological material
- nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form
- other (specify):

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: Japanese

#### Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.      MIZUKAMI Tamio

IKEDA Shun-ichi

YAMAGUCHI Hiroyuki

YAMASHITA Yoshinori

KANDA Yutaka

ASAI Akira

AKINAGA Shiro

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings:	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	<input type="checkbox"/> received:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	

2. Drawings:

received:

not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:



## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

WPAJP

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
6-1, Otemachi 1-chome  
Chiyoda-ku  
Tokyo 100-8185  
JAPON

Date of mailing (day/month/year)  
11 February 2000 (11.02.00)

## IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference  
1178

International application No.  
PCT/JP00/00247

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. (for all designated States except US)  
YAMAGUCHI, Hiroyuki et al (for US)

International filing date : 20 January 2000 (20.01.00)  
Priority date(s) claimed : 20 January 1999 (20.01.99)  
08 October 1999 (08.10.99)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau : 04 February 2000 (04.02.00)

List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW  
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM  
EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG  
National : AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

## ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase
- confirmation of precautionary designations
- requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Susumu Kubo

Telephone No. (41-22) 338.83.38



RECEIVED

APR 10 2000

I.P. DEPT

## PENT COOPERATION TREA

WPBJD

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
6-1, Otemachi 1-chome  
Chiyoda-ku  
Tokyo 100-8185  
JAPON

Date of mailing (day/month/year)

24 March 2000 (24.03.00)

Applicant's or agent's file reference

1178

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/JP00/00247

International filing date (day/month/year)

20 January 2000 (20.01.00)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

20 January 1999 (20.01.99)

Applicant

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
20 Janu 1999 (20.01.99)	11/12391	JP	10 Marc 2000 (10.03.00)
08 Octo 1999 (08.10.99)	11/288539	JP	10 Marc 2000 (10.03.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Taïeb Akremi

Telephone No. (41-22) 338.83.38



## PENT COOPERATION TREA

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year)  
27 July 2000 (27.07.00)

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
6-1, Otemachi 1-chome  
Chiyoda-ku  
Tokyo 100-8185  
JAPON

WPCJD

PLPJD



Applicant's or agent's file reference

1178

## IMPORTANT NOTICE

International application No.  
PCT/JP00/00247International filing date (day/month/year)  
20 January 2000 (20.01.00)Priority date (day/month/year)  
20 January 1999 (20.01.99)

Applicant

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,  
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,  
NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
27 July 2000 (27.07.00) under No. WO 00/43000

## REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/308 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

J. Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38



## PCT COOPERATION TREATY

PCEHD

RECEIVED

MAY 14 2001  
**PCT**  
 NOTIFICATION OF TRANSMITTAL  
 OF COPIES OF TRANSLATION  
 OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
 EXAMINATION REPORT  
 (PCT Rule 72.2)

I.P. DEPT

## From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.  
 6-1, Otemachi 1-chome  
 Chiyoda-ku  
 Tokyo 100-8185  
 JAPON

Date of mailing (day/month/year)  
 30 April 2001 (30.04.01)

Applicant's or agent's file reference  
 1178

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
 PCT/JP00/00247

International filing date (day/month/year)  
 20 January 2000 (20.01.00)

Applicant  
 KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. et al

## 1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

## 2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP, AT, AU, CA, CH, CN, CZ, FI, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP, EA, AE, AL, AM, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CR, CU, DE, DK, DM, EE, ES, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, OA

## 3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

**It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.**

The International Bureau of WIPO  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Elliott Peretti

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38



Translation

ATENT COOPERATION TREA

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1178	FOR FURTHER ACTION	SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP00/00247	International filing date (day/month/year) 20 January 2000 (20.01.00)	Priority date (day/month/year) 20 January 1999 (20.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C 271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D 305/12, 405/12, A61P 43/00, 35/00		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.  
 This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
  - I  Basis of the report
  - II  Priority
  - III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - IV  Lack of unity of invention
  - V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - VI  Certain documents cited
  - VII  Certain defects in the international application
  - VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 January 2000 (20.01.00)	Date of completion of this report 11 August 2000 (11.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

 the international application as originally filed the description:pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ the claims:pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ the drawings:pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ the sequence listing part of the description:pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4.  The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 23.24

because:

the said international application, or the said claims Nos. 23.24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

Relate to a method for treatment of the human body by therapy. (PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv))

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. 23.24

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1,2,4,6-10,12-32	YES
	Claims	3,5,11	NO
Inventive step (IS)	Claims	1,2,4,6-10,12-22	YES
	Claims	3,5,11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Document 1: Isolation and Synthesis of an  $\alpha$ -Mamic Acid Derivative from *Justicia ghiesbreghtiana*, (Lotfy D. Ismail et al.), Journal of Natural Products, 1998, Vol. 61, No. 9, pages 1174-1176

Document 2: On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxy succinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinic (Mamic) Acid Derivatives, (P. Lorenz et al.), Journal für praktische Chemie Chemiker-Zeitung, 1998, Vol. 340, No. 8, pages 733-737

Document 3: JP, 4-21661, A (Kanegafuchi Chem. Ind., Co., Ltd.), 24 January, 1992 (24.01.92)

Document 4: Synthesis and Polymerization of Benzyl(3R,4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor, (M. Bear et al.), Chirality, 1998, Vol. 10, No. 8, pages 727-733

Document 1 [page 1174, right column, '1'] discloses compounds included in claims 3 and 5.

Document 2 [page 735, Scheme 1, '4a, b, d, e'] discloses compounds included in claims 3 and 5.

Document 3 [claim 1] discloses compounds included in claims 3 and 5.

Moreover, document 4 [page 731, Scheme 3, '(3R,4R)-7'] discloses compounds included in claim 11.

The inventions of claims 3, 5 and 11 are thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.



09/889519  
JCS/CRYPTO 18 JUL 2001

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, the below named translator, hereby declare that:

My name and post office address are as stated below:

That I am knowledgeable in the English language and in the language in which the below identified international application was filed, and that I believe the English translation of the international application No. PCT/JP00/00247 is a true and complete translation of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Date: July 13, 2001

Full name of the translator Akiko MARUYAMA

Signature of the translator Akiko Maruyama

Post Office Address c/o KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.

1-6-1, Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185 Japan

0321V



167

## 特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

RECD 25 AUG 2000

WIPO

PCT

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 1178	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPOO/00247	国際出願日 (日.月.年) 20.01.00	優先日 (日.月.年) 20.01.99
国際特許分類 (IPC) Int.Cl' A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00		
出願人（氏名又は名称） 協和醸酵工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。
<input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 <small>(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)</small> この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 20.01.00	国際予備審査報告を作成した日 11.08.00
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 今村玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452
	4C 8517



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。(PCT規則70.16, 70.17)

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、スクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ
- 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項
- 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかつたものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体  
 請求の範囲 23, 24

理由：

この国際出願又は請求の範囲 23, 24 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。  
治療による人体の処置方法に関するものである。 (PCT第34条(4)(a)(i)、PCT規則67.1(iv))

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 23, 24 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすことができない。

書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

## 新規性 (N)

請求の範囲	1, 2, 4, 6-10, 12-22	有
請求の範囲	3, 5, 11	無

## 進歩性 (I S)

請求の範囲	1, 2, 4, 6-10, 12-22	有
請求の範囲	3, 5, 11	無

## 産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲	1-22	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : Journal of Natural Products, Vol. 61, No. 9, (1998),  
Lotfy D. Ismail et al. "Isolation and Synthesis of an  $\alpha$ -Malamic Acid Derivative from Justicia ghiesbreghtiana", p. 1174-1176

文献2 : Journal für praktische Chemie Chemiker-Zeitung, Vol. 340, No. 8, (1998),  
P. Lorenz et al. "On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxysuccinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinamic (Malamic) Acid Derivatives", p. 733-737

文献3 : J P, 4-21661, A (鐘淵化学工業株式会社)  
24. 1月. 1992 (24. 01. 92)

文献4 : Chirality, Vol. 10, No. 8, (1998), M. Bear et al. "Synthesis and Polymerization of Benzyl (3R, 4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor", p. 727-733

文献1のp. 1174右欄には、「1」として、請求項3, 5に包含される化合物が記載されている。

文献2のp. 735のScheme 1には、4a, b, d, eとして、請求項3, 5に包含される化合物が記載されている。

文献3の特許請求の範囲1には、請求項3, 5に包含される化合物が記載されている。

また、文献4のp. 731のScheme 3には、(3R, 4R)-7として、請求項11に包含される化合物が記載されている。

したがって、請求項3, 5, 11に係る発明は、新規性・進歩性がない。



## ATENT COOPERATION TREA

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 1178	<b>FOR FURTHER ACTION</b> SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/00247	International filing date (day/month/year) 20 January 2000 (20.01.00)	Priority date (day/month/year) 20 January 1999 (20.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C 271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D 305/12, 405/12, A61P 43/00, 35/00		
Applicant KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 January 2000 (20.01.00)	Date of completion of this report 11 August 2000 (11.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

 the international application as originally filed the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the claims:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the drawings:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4.  The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 23,24

because:

the said international application, or the said claims Nos. 23,24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

Relate to a method for treatment of the human body by therapy. (PCT Article 34(4)(a)(i) and Rule 67.1(iv))

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. 23,24.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1,2,4,6-10,12-32	YES
	Claims	3,5,11	NO
Inventive step (IS)	Claims	1,2,4,6-10,12-22	YES
	Claims	3,5,11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-22	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Document 1: Isolation and Synthesis of an  $\alpha$ -Malamic Acid Derivative from *Justicia ghiesbreghtiana*, (Lotfy D. Ismail et al.), *Journal of Natural Products*, 1998, Vol. 61, No. 9, pages 1174-1176

Document 2: On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxy succinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinamic (Malamic) Acid Derivatives, (P. Lorenz et al.), *Journal für praktische Chemie Chemiker-Zeitung*, 1998, Vol. 340, No. 8, pages 733-737

Document 3: JP, 4-21661, A (Kanegafuchi Chem. Ind., Co., Ltd.), 24 January, 1992 (24.01.92)

Document 4: Synthesis and Polymerization of Benzyl(3R,4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor, (M. Bear et al.), *Chirality*, 1998, Vol. 10, No. 8, pages 727-733

Document 1 [page 1174, right column, '1'] discloses compounds included in claims 3 and 5.

Document 2 [page 735, Scheme 1, '4a, b, d, e'] discloses compounds included in claims 3 and 5.

Document 3 [claim 1] discloses compounds included in claims 3 and 5.

Moreover, document 4 [page 731, Scheme 3, '(3R,4R)-7'] discloses compounds included in claim 11.

The inventions of claims 3, 5 and 11 are thus considered neither to be novel nor to involve an inventive step.



## 特許協力条約

PCT

EP

US

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
(PCT18条、PCT規則43、44)

出願人又は代理人 の書類記号 1178	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPOO/00247	国際出願日 (日.月.年) 20.01.00	優先日 (日.月.年) 20.01.99
出願人(氏名又は名称) 協和醸酵工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (PCT18条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

 この国際出願に含まれる書面による配列表 この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。2.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。3.  発明の单一性が欠如している(第II欄参照)。4. 発明の名称は  出願人が提出したものと承認する。 次に示すように国際調査機関が作成した。5. 要約は  出願人が提出したものと承認する。 第III欄に示されているように、法施行規則第47条 (PCT規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

## 6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。  出願人が示したとおりである。 なし 出願人は図を示さなかった。 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 1.7条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 23, 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人体の体の治療による処置方法に関するものである。
- 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
- 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

- 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
- 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
- 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
- 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Journal of Natural Products, Vol. 61, No. 9, (1998), Lotfy D. Ismail et al. "Isolation and Synthesis of an $\alpha$ -Malamic Acid Derivative from <i>Justicia ghiesbreghtiana</i> ", p. 1174-1176(特に、p. 1174右欄の1の化合物)	3, 5
X	Journal für praktische Chemie Chemiker-Zeitung, Vol. 340, No. 8, (1998), P. Lorenz et al. "On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxysuccinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinamic (Malamic) Acid Derivatives", p. 733-737(特に、p. 735のScheme 1の4a, b, d, eの化合物)	3, 5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

30. 03. 00

## 国際調査報告の発送日

18.04.00

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

今村玲英子

印 4C 8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	J P, 4-21661, A (鐘淵化学工業株式会社) 24. 1月. 1992 (24. 01. 92) (特に、特許請求の範囲1) (ファミリーなし)	3, 5
X	Chirality, Vol. 10, No. 8, (1998), M. Bear et al. "Synthesis and Polymerization of Benzyl (3R, 4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor", p. 727-733 (特に、p. 731のScheme 3 の(3R, 4R)-7の化合物)	1 1
A	Journal of Leukocyte Biology, Vol. 63, No. 3, (1998), M. Haas et al. "Effect of proteasome inhibitors on monocytic I $\kappa$ B- $\alpha$ and - $\beta$ depletion, NF- $\kappa$ B activation, and cytokine production", p. 395-404	1-22
A	E P, 768317, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 16. 4月. 1997 (16. 04. 97) & J P, 9-169796, A & AU, 9670209, A	1-22



Isolation and Synthesis of an  $\alpha$ -Malamic Acid Derivative from *Justicia ghiesbreghtiana*Lotfy D. Ismail,<sup>1</sup> Peter Lorenz,<sup>2</sup> and Frank R. Stermitz<sup>\*‡</sup>*Department of Pharmacognosy, Al-Azhar University, Nasr City, Cairo, Egypt, and Department of Chemistry, Colorado State University, Fort Collins, Colorado 80523-1872*

Received April 27, 1998

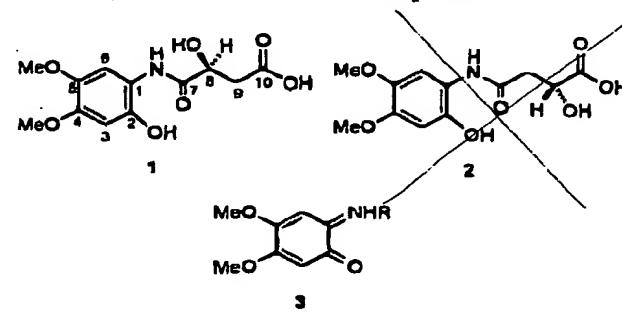
A polar extract of leaves of *Justicia ghiesbreghtiana* yielded *N*-(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-(*S*)- $\alpha$ -malamic acid, 1. Incomplete spectral analysis yielded a hypothetical structure, which was then proven by total synthesis. Coupling of the trifluoroacetate of malic anhydride (trifluoroacetoxy succinic anhydride) with an arylamine provided the key to regiospecific preparation of the  $\alpha$ - rather than  $\beta$ -malamic acids.

Several specimens of an Acanthaceous plant labeled *Justicia ghiesbreghtiana* Lem., of presumed Mexican origin, are found worldwide in botanical or horticultural gardens, but the connection between these specimens and collection data is obscure. The name *Justicia ghiesbreghtiana* was originally published in 1847<sup>1</sup> by Lemaire, who stated that the specimen he saw was "introduced from Mexico by the naturalist M. Ghiesbregt". The collector was, more properly, August Ghiesbregt, and the name has therefore been preserved as *J. ghiesbreghtiana*. It was not mentioned in the most recent comprehensive treatment of *Justicia*, although not all of the some 600 species of *Justicia* are discussed therein.<sup>2</sup> *J. ghiesbreghtiana* is sometimes treated (particularly in the botanical garden literature) as synonymous with the better known Mexican species *J. spicigera* Schlechtend., which has been used as a medicinal herb in Mexico<sup>3</sup> and cultivated as such in Texas.<sup>4</sup> *J. spicigera* is said to be used as a stimulant, to treat scabies and various gastrointestinal disorders such as dysentery, and as a source of blue dye.<sup>2-5</sup> Chemical investigations of *J. spicigera* reported the presence of the flavanoid kaempferitrin,<sup>4</sup>  $\beta$ -sitosterol glucoside, cryptoxanthin, alantoin, and a black, resinous dye.<sup>3</sup> We report here isolation of a novel malamic acid derivative from a Cairo, Egypt, botanical garden specimen of *J. ghiesbreghtiana*.

A water-soluble fraction remaining after removal of nonpolar materials and extensive column chromatography yielded a pure (TLC, NMR), gummy compound,  $C_{12}H_{15}NO_7$  by HRMS. The  $^{13}C$  and  $^1H$  NMR spectra accounted for the presence of two carbonyls, two methoxy groups on a tetrasubstituted benzene, one methylene, and one methine to which an oxygen was attached. Two  $^1H$  singlets at  $\delta$  6.50 and 6.94 suggested that the benzene ring was 1,2,4,5-substituted. A base peak of  $m/z$  154 in the HRMS was due to a  $C_7H_8NO_3$  fragment, while a peak of second intensity at  $m/z$  169 was established as  $C_8H_11NO_3$ . These formulas suggested that the aromatic portion of the unknown was substituted with two methoxy, one hydroxy, and one  $-NHR$ .

group. The  $^{13}C$  NMR resonances seemed best to fit a 2-hydroxy-4,5-dimethoxyaniline derivative, although a 2,5-dimethoxy-4-hydroxyaniline could not be absolutely ruled out. Cleavage at the N-R bond in the mass spectral fragmentation with concomitant rearrangement of one H from the side chain would yield the  $m/z$  169 ion. Decoupling of the  $^1H$  NMR spectrum, along with the chemical shifts of the methine and methylene protons, suggested the presence of a  $-CO-CH(OH)-CH_2-CO-$  moiety attached at one carbonyl to the aniline NH. The IR spectrum showed a complex series of absorptions in the 1550-1650  $\text{cm}^{-1}$  region, suggesting amide, carboxyl, and/or carboxylate functionalities. The data to this point were interpreted as best being consistent with either structure 1 or 2 for the unknown, where the absolute stereochemistry at the side chain OH was that expected if it were derived from L-malic acid. Compounds 1 and 2 are  $\alpha$ - and  $\beta$ -malamic acids, respectively.

During the course of obtaining the spectral data and allowing the unknown to stand in solution, the aromatic proton resonances eventually disappeared and were replaced by singlet resonances at  $\delta$  5.45 and 5.55, with the remainder of the spectrum not greatly changed. MS of the product showed the loss of two hydrogens from the original formulation and suggested transformation of the unknown into an acyl quinone-imine structure 3.<sup>6</sup> This transformation led to decomposition, and more detailed spectral studies were not possible.



At this point, several  $\alpha$ - and  $\beta$ -malamic acids analogous to structures 1 and 2 were synthesized in an attempt to discover unique spectral data for each that would allow assignment of either regi chemistry to the

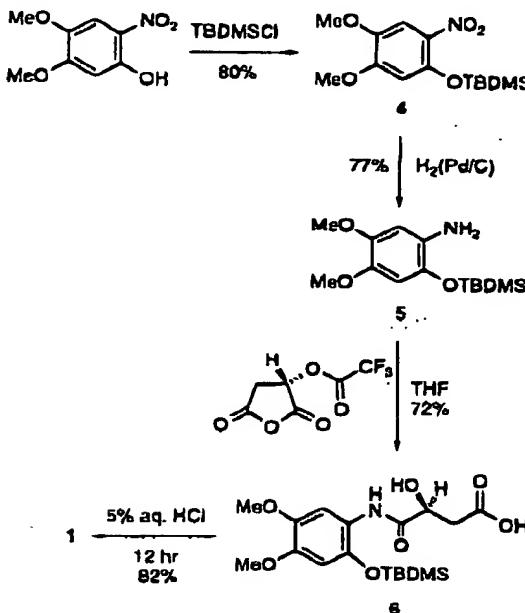
\* To whom correspondence should be addressed. Tel.: (970) 491-5158. Fax: (970) 491-5610. E-mail: fralab@amar.colostate.edu.

<sup>1</sup> Al-Azhar University.

<sup>2</sup> Colorado State University.



Scheme 1



unknown. The results were not unequivocal and will be reported elsewhere, but they suggested that the  $\alpha$ -malamide regiochemistry was the proper one for the unknown. A total synthesis of 1 was therefore undertaken (Scheme 1). The key to the regiospecific synthesis was coupling of the amine 5 with (S)-trifluoroacetoxy-succinic anhydride.<sup>7,8</sup> The final product acid had NMR spectra very similar to, but not identical with, those of the originally isolated unknown. The NMR spectral data and optical rotation became essentially identical when the synthetic product was converted to the ammonium salt, thus indicating that the original isolation had resulted in isolation of 1 as a salt. Both the isolated and synthetic 1 were originally obtained as almost colorless or with a faint pinkish or purplish cast, but upon obtaining spectra, or even storage in the refrigerator, they became a darker blue-purple.

*Justicia* species, particularly some used as medicinal herbs, often contain lignans, but we were unable to isolate any from *J. ghiesbreghtiana*. One medicinal species, *J. gendarussa*, was also reported to be lignan-free, but did contain two 2-aminobenzyl alcohol derivatives,<sup>9</sup> the only other aminobenzene derivative we could find reported from *Justicia*. Structurally, and perhaps biosynthetically, 1 may be related to the benzoxazolines and 1,4-benzoxazinones common to seedlings of the Gramineae. One such (2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one) was reported from *Acanthus mollis* of the same family as *Justicia* (Acanthaceae).<sup>10</sup>

Compound 1 was inactive as an antimicrobial when tested against Gram-positive and Gram-negative bacteria and a fungus. A synthetic analogue lacking the C-2 OH group was inactive against *Mycobacterium tuberculosis*. Almost all solutions of extracts and partial isolates in this study were dark wine to purple colored, reflecting the known use of several *Justicia* species for the preparation of dyes.

## Experimental Section

**General Experimental Procedures.** NMR spectra were obtained at 300 MHz (<sup>1</sup>H) and 75 MHz (<sup>13</sup>C) in

CDCl<sub>3</sub> unless otherwise indicated. IR spectra were from thin films on NaCl unless otherwise indicated. Organic extraction solvents were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo.

**Plant Material.** Fresh plant material of *Justicia ghiesbreghtiana* Lem. was collected on December 16, 1992, in the Giza zoological garden, Cairo, Egypt. It was identified by Professor Dr. Nabeil El Hadedi, Department of Botany, Cairo University, and a voucher was deposited in the Department of Pharmacognosy herbarium, Al-Azhar University.

**Extraction and Isolation.** Air-dried and powdered aerial parts (700 g) were extracted with 3:2 hexane-EtOAc and the marc dried and extracted with MeOH. The MeOH was evaporated, the residue was triturated with H<sub>2</sub>O, and the aqueous layer was washed with Et<sub>2</sub>O and evaporated to dryness. The residue was triturated with MeOH, and the MeOH was then evaporated to a gummy residue (29 g). This was dissolved in H<sub>2</sub>O, chromatographed on a C<sub>18</sub> Si gel column, and eluted with H<sub>2</sub>O-MeOH. Fractions 4–8 (5–25% MeOH) showed orange-red spots on TLC with 2,4-DNPH reagent. These were combined and evaporated to leave 2.1 g of residue. This was chromatographed on Si gel with CHCl<sub>3</sub>-MeOH as eluting solvent. Fractions 21–33 (45–70% MeOH) were combined to yield 0.85 g of residue, which was similarly rechromatographed. Fraction 9 (25% MeOH; 130 mg) gave a single spot on Si gel TLC (*R*, 0.47; solvent CHCl<sub>3</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O 61:32:7) as an almost colorless amorphous solid, eventually identified as a salt of 1: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -23° (c 1.7, H<sub>2</sub>O); IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3445 (br), 1640, 1610, 1535 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 2.56 (dd, 1H, *J* = 8.0, 15.5 Hz), 2.70 (dd, 1H, *J* = 4.0, 15 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.51 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz), 6.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O) δ 41.9, 56.8, 57.3, 70.1, 102.2, 110.2, 116.0, 142.4, 144.4, 148.2, 175.9, 178.6; negative EIMS (electrospray) *m/z* 284 (100); positive EIMS (electrospray) *m/z* 286 (30), 214 (100); HRFABMS *m/z* 285.0844 (calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, 285.0849); HREIMS *m/z* 169.0739 (calcd for C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>, 169.0739) and *m/z* 154.0506 (calcd for C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, 154.0504).

Isolated 1 became colored (eventually blue-purple) upon standing and/or as spectral data were obtained. It eventually converted completely to a substance (presumably 3) whose aromatic <sup>1</sup>H resonances (δ 6.50 and 6.94) were replaced by two singlets at δ 5.45 and 5.55. This material underwent further decomposition.

**2-tert-Butyldimethylsilyloxy-3,4-dimethoxynitrobenzene (4).** A solution of 3,4-dimethoxy-6-nitrophenol<sup>11</sup> (3.0 g, 15 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (2.41 g, 16.0 mmol) and pyridine (50 mL) was stirred for 24 h. The pyridine was removed in vacuo and the crude oily residue purified by VLC (vacuum layer chromatography) on Si gel (*n*-hexane-EtOAc, EtOAc gradient) to give 3.95 g (84%) of 4 as a yellow solid (purity by GC, 98%): mp 63–65 °C; IR ( $\nu_{\text{max}}$ ) 2932, 2859, 1620, 1583, 1514, 1336, 1273, 1222, 1086, 1006, 838 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR δ 0.22 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.02 [s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.41 (s, 1H, CH aromat), 7.48 (s, 1H, CH aromat); <sup>13</sup>C NMR δ -4.5 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.2 (C), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 105.3 (C-3), 107.7 (C-6), 132.8 (C-1), 143.0 (C-5), 146.1 (C-2), 154.2 (C-4); EIMS *m/z* 313 [M<sup>+</sup>] (2), 298



(24), 258 (38), 257 (65), 256 (100), 240 (38), 211 (57), 196 (26), 183 (26), 166 (16), 137 (6), 75 (28); *anal.* C 53.65%, H 7.40%, N 4.47%, calcd for  $C_{14}H_{23}NO_5Si$  C 53.91%, H 7.47%, N 4.53%.

**2-*tert*-Butyldimethylsilyl xy-4,5-dimethoxyamino-benzene (5).** A mixture of 4 (3.5 g, 11 mmol), Pd/C, 10% Pd (0.22 g), and THF (60 mL) was stirred under  $H_2$  for 12 h. After filtration, the solvent was evaporated. VLC of the residue on Si gel (*n*-hexane-EtOAc; EtOAc gradient) gave 5 as an beige oil (2.75 g, 87%); IR ( $\nu_{max}$ ) 3363, 2930, 2857, 1621, 1518, 1465, 1230, 1200, 1013, 907, 838, 782  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR  $\delta$  0.27 [s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ], 1.03 [s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.47 (s, 1H, aromat CH), 7.96 (s, 1H, aromat CH);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  -4.4 [ $Si(CH_3)_2$ ], 18.0 (C), 25.5 ( $CH_3$ ), 56.1 ( $OCH_3$ ), 56.3 ( $OCH_3$ ), 103.1 (CH), 104.6 (CH), 119.5 (CNH), 138.4 (COR), 143.4 (COR), 146.4 (COR); positive HRCIMS  $m/z$  284.1695 (calcd for  $C_{14}H_{23}NO_5Si$ , 284.1682); GC-MS  $m/z$  283 [ $M^+$ ] 51, 268(22), 226(98), 210(16), 195(50), 180(19), 168(14), 73(100).

**N-(2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,5-dimethoxyphenyl)-(S)- $\alpha$ -malamic acid (6).** Trifluoroacetic anhydride (TFAA) (2.02 g, 9.62 mmol) was added dropwise at 0  $^{\circ}C$  and stirring to (S)-malic acid (0.43 g, 3.2 mmol). Stirring was continued for 1 h at 0  $^{\circ}C$  when excess TFAA was distilled off under reduced pressure. The obtained anhydride solid residue was dried for 45 min (oil pump vacuum), dissolved at 0  $^{\circ}C$  in THF (15 mL), and a solution of 5 (1.80 g, 6.35 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise under stirring. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for another 1 h. The solvent was removed in vacuo, and the crude residue was purified by VLC on Si gel (*n*-hexane-EtOAc, gradient EtOAc) to yield 6 (0.91 g, 72%); UV (MeCN)  $\lambda_{max}$  ( $\log \epsilon$ ) 304 (6960), 254 (8914); IR ( $\nu_{max}$ ) 3370, 2933, 2859, 1719, 1659, 1534, 1203, 928, 840  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR  $\delta$  0.24 [s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ], 1.00 [s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ], 2.77 (dd, 1H,  $J$  = 9.0, 17.4 Hz, H-9), 3.13 (dd, 1H,  $J$  = 3.2, 17.4 Hz, H-9), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.83 (s, 3H, H-8), 4.66 (dd, 1H,  $J$  = 3.0, 9.0 Hz, CH), 6.44 (s, 1H, H-3), 8.00 (s, 1H, H-6), 9.15 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR  $\delta$  -4.3 [ $Si(CH_3)_2$ ], 18.0 (C), 25.6 ( $CH_3$ ), 38.3 ( $CH_2$ ), 56.1 ( $OCH_3$ ), 56.3 ( $OCH_3$ ), 68.6 (CH), 103.6 (CH), 104.8 (CH), 121.1 (CNH), 138.4 (COR), 143.1 (COR), 145.4 (COR), 169.7 (C=O), 176.4 (C=O); positive HRCIMS  $m/z$  400.1806 (calcd for  $C_{14}H_{23}NO_5Si$ , 400.1792).

**N-(2-Hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-(S)- $\alpha$ -malamic acid (1).** A mixture of 6 (0.60 g, 1.5 mmol) in THF (10 mL) and 5% HCl (25 mL) was stirred for 12 h. The THF was removed in vacuo, the aqueous solution was extracted with EtOAc (3  $\times$  20 mL). After removal of

the combined and dried EtOAc extracts, the residue was purified by VLC as above to give pink crystals. These were washed with  $CH_2Cl_2$  to yield 1 (0.35 g, 82%); (mp 175-176  $^{\circ}C$ );  $[\alpha]_D^{25}$  -56° (c 0.98, MeOH); UV (MeCN)  $\lambda_{max}$  ( $\log \epsilon$ ) 302 (7009), 252 (7249); IR ( $\nu_{max}$ ) 3360, 2971, 2939, 1720, 1657, 1525, 1454, 1204, 1001, 858  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.47 (dd, 1H,  $J$  = 8.4, 15.9 Hz, H-9), 2.76 (dd, 1H,  $J$  = 3.9, 15.9 Hz, H-9), 3.65 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.39 (dd, 1H,  $J$  = 3.9, 8.4 Hz, H-8), 6.55 (s, 1H, H-3), 7.85 (s, 1H, H-6), 9.19 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  39.6 ( $CH_2$ ), 55.7 ( $OCH_3$ ), 56.3 ( $OCH_3$ ), 68.7 (CH), 101.1 (CH), 105.7 (CH), 118.5 (CNH), 140.4 (COR), 141.1 (COR), 145.2 (COR), 170.8 (C=O), 172.2 (C=O); positive HRCIMS  $m/z$  286.0928 (calcd for  $C_{12}H_{16}NO_7$ , 286.0926); positive CI  $m/z$  285 [ $M^+$ ] (33), 267 (25), 196 (18), 180 (13), 169 (100), 168 (44), 154 (81), 140 (21), 126 (19), 109 (17), 71 (19), 69 (25); *anal.* C 50.20%, H 5.55%, N 4.61%, calcd for  $C_{12}H_{16}NO_7$ , C 50.53%, H 5.30%, N 4.91%.

The acid 1 (31 mg, 0.11 mmol) was dissolved in 1 mL of concentrated aqueous  $NH_3$ , evaporated, and dried to yield 33 mg of the ammonium salt as a pale reddish solid whose color gradually changed to a deeper, more purplish color; mp 169-171  $^{\circ}C$  dec;  $[\alpha]_D^{25}$  -26° (c, 0.43, MeOH). Its  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR spectra were essentially identical to those of the material originally isolated from the plant.

**Acknowledgment.** This work was supported by National Science Foundation grants CHE-9321977 and CHE-9619213. Some mass spectra were obtained on instruments supported by National Institutes of Health shared instrumentation grant GM49631. We thank John J. Beck for preliminary synthetic studies.

#### References and Notes

- 1) Lemaire, C. *Fl. Serres Jard. Eur.* 1847, 3, 242.
- 2) Graham, V. A. W. *Kew Bull.* 1988, 43, 551-624. See p 612.
- 3) Domínguez, X. A.; Achenbach, H.; González Ch., C.; Ferre-D'Amore, A. R. *Rev. Latinoamer. Quim.* 1990, 21, 142-143.
- 4) Euler, K. L.; Alam, M. J. *Nat. Prod.* 1982, 45, 220-221.
- 5) Langman, I. K. *A Selected Guide to the Literature on the Flowering Plants of Mexico*; University of Pennsylvania: Philadelphia, 1964; p 734.
- 6) Gassman, P. G.; Granrud, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2448-2449.
- 7) Millor, M. J.; Bajwa, J. S.; Mattingly, P. G.; Peterson, K. J. *Org. Chem.* 1982, 47, 4928-4933.
- 8) Rajashekhar, B.; Kaiser, E. T. *J. Org. Chem.* 1986, 50, 5480-5484.
- 9) Chakravarty, A. K.; Dastidar, P. P. G.; Pakrashi, S. C. *Tetrahedron* 1982, 38, 1797-1802.
- 10) Wolf, R. B.; Spencer, G. F.; Plattner, R. D. *J. Nat. Prod.* 1985, 48, 59-63.
- 11) Orphanos, D. G.; Tauvins, A. *Can. J. Chem.* 1966, 44, 1875-1879.

NP9801662



PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

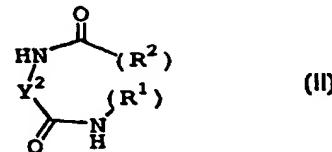
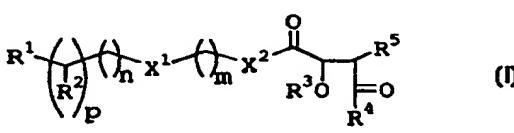
## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 A61K 31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C 271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D 305/12, 405/12, A61P 43/00, 35/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/43000  (43) 国際公開日 2000年7月27日 (27.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00247		秋永士朗(AKINAGA, Shiro)[JP/JP] 神田 裕(KANDA, Yutaka)[JP/JP]
(22) 国際出願日 2000年1月20日 (20.01.00)		〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka, (JP)
(30) 優先権データ 特願平11/12391 特願平11/288539	JP JP	池田俊一(IKEDA, Shun-ichi)[JP/JP] 〒590-0003 大阪府堺市高須町一丁目1番53号 協和醸酵工業株式会社 堺研究所内 Osaka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山口弘之(YAMAGUCHI, Hiroyuki)[JP/JP] 浅井章良(ASAII, Akira)[JP/JP] 山下順範(YAMASHITA, Yoshinori)[JP/JP] 〒194-8533 東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醸酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo, (JP) 水上民夫(MIZUKAMI, Tamio)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醸酵工業株式会社 本社内 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書

## (54) Title: PROTEASOME INHIBITORS

(54) 発明の名称 プロテアソーム阻害剤



## (57) Abstract

Proteasome inhibitors containing as the active ingredient carboxylic acid derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein m and n are each independently an integer of 0 to 10; p is 0 or 1; R<sup>1</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, or the like; and R<sup>2</sup> is hydrogen, COR<sup>13</sup> or CH<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>, or alternatively R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together represent formula (II), wherein X<sup>1</sup> is a linkage, substituted or unsubstituted alkylene, substituted or unsubstituted cycloalkylene, or the like; X<sup>2</sup> is oxygen, sulfur, or NR<sup>17</sup>; R<sup>3</sup> is as defined for R<sup>3a</sup>; and R<sup>4</sup> is hydroxyl, mercapto, substituted or unsubstituted alkoxy, or the like, or alternatively R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together represent a linkage; and R<sup>5</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, or the like.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Natural Products, Vol.61, No.9, (1998), Lotfy D. Ismail et al. "Isolation and Synthesis of an $\alpha$ -Malamic Acid Derivative from <i>Justicia ghiesbreghtiana</i> ", p.1174-1175 (especially, p.1174, right column, compound 1)	3, 5
X	Journal fur praktische Chemie Chemiker-Zeitung, Vol.340, No.8, (1998), P. Lorenz et al. "On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxysuccinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinamic (Malamic) Acid Derivatives", p.733-737 (especially, p.735, Scheme 1, compounds 4a,b,d,e)	3, 5
X	JP, 4-21661, A (Kanegafuchi Chem. Ind. Co., Ltd.), 24 January, 1992 (24.01.92), (especially, Claims, 1) (Family: none)	3, 5
X	Chirality, Vol.10, No.8, (1998), M Bear et al., "Synthesis and Polymerization of Benzyl (3R, 4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor", p.727-733	11

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 March, 2000 (30.03.00)Date of mailing of the international search report  
18 April, 2000 (18.04.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages (especially, p.731, Scheme 3, compound (3R,4R)-7)	Relevant to claim No.
A	Journal of Leukocyte Biology, Vol.63, No.3, (1998), M.Haas et al., "Effect of proteasome inhibitors on monocytic I $\kappa$ B- $\alpha$ and - $\beta$ depletion, NF- $\kappa$ B activation, and cytokine production", p.395-404	1-22
A	EP, 768317, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 16 April, 1997 (16.04.97) & JP, 9-169796, A & AU, 9670209, A	1-22



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP00/00247****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 23,24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claims 23 and 24 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.



PCT

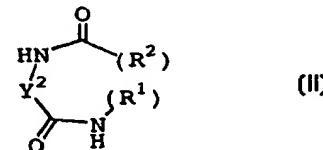
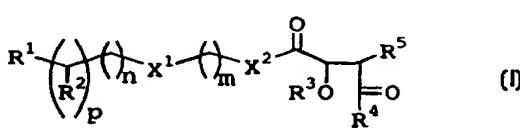
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 A61K 31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C 271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D 305/12, 405/12, A61P 43/00, 35/00		A1	(11) 国際公開番号 WO00/43000 (43) 国際公開日 2000年7月27日(27.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00247			秋永士朗(AKINAGA, Shiro)[JP/JP] 神田 裕(KANDA, Yutaka)[JP/JP]
(22) 国際出願日 2000年1月20日(20.01.00)			〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka, (JP)
(30) 優先権データ 特願平11/12391 特願平11/288539	1999年1月20日(20.01.99) 1999年10月8日(08.10.99)	JP	池田俊一(IKEDA, Shun-ichi)[JP/JP] 〒590-0003 大阪府堺市高須町一丁目1番53号 協和醸酵工業株式会社 堺研究所内 Osaka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)			(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山口弘之(YAMAGUCHI, Hiroyuki)[JP/JP] 浅井章良(ASAII, Akira)[JP/JP] 山下順範(YAMASHITA, Yoshinori)[JP/JP] 〒194-8533 東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醸酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo, (JP) 水上民夫(MIZUKAMI, Tamio)[JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醸酵工業株式会社 本社内 Tokyo, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書

## (54) Title: PROTEASOME INHIBITORS

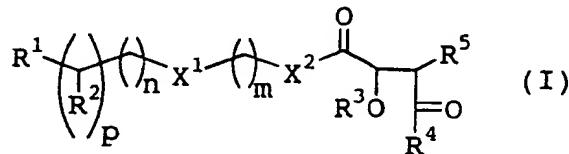
(54) 発明の名称 プロテアソーム阻害剤



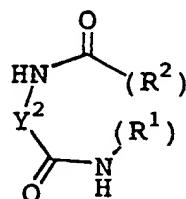
## (57) Abstract

Proteasome inhibitors containing as the active ingredient carboxylic acid derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: wherein m and n are each independently an integer of 0 to 10; p is 0 or 1; R<sup>1</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, or the like; and R<sup>2</sup> is hydrogen, COR<sup>13</sup> or CH<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>, or alternatively R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together represent formula (II), wherein X<sup>1</sup> is a linkage, substituted or unsubstituted alkylene, substituted or unsubstituted cycloalkylene, or the like; X<sup>2</sup> is oxygen, sulfur, or NR<sup>17</sup>; R<sup>3</sup> is as defined for R<sup>3a</sup>; and R<sup>4</sup> is hydroxyl, mercapto, substituted or unsubstituted alkoxy, or the like, or alternatively R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together represent a linkage; and R<sup>5</sup> is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, or the like.

本発明は、式 (I)



＜式中、m および n は同一または異なって 0~10 の整数を表し、p は 0 または 1 を表し、R<sup>1</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル等を表し、R<sup>2</sup> は水素原子、COR<sup>13</sup> または CH<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup> を表すか、または R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が一緒になって



を表し、X<sup>1</sup> は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン等を表し、X<sup>2</sup> は酸素原子、硫黄原子または NR<sup>17</sup> を表し、R<sup>3</sup> は前記 R<sup>3a</sup> と同義であり、R<sup>4</sup> はヒドロキシ、メルカブト、置換もしくは非置換のアルコキシ等を表すか、または R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒になって結合を表し、R<sup>5</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル等を表す)で表されるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スードーン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジラント
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルギニア・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴー
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ	共和国		TT	トリニダッド・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴー	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴースラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書  
プロテアソーム阻害剤

技術分野

本発明は、カルボン酸誘導体を有効成分として含有し、白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療または自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応を低下させることにも有用なプロテアソーム阻害剤に関する。

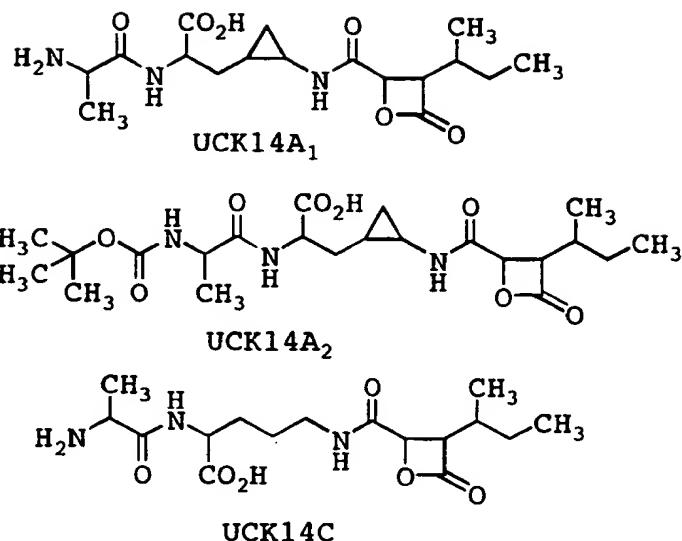
背景技術

プロテアソームは多機能性プロテアーゼとも呼ばれる多成分複合体である。その構造は円筒型の触媒サブユニットである 20S プロテアソームおよび U 字型の調節サブユニットから成る。両者が会合した 26S プロテアソームはダンベル型構造を有する分子量 200k の巨大複合体分子であり、細胞内でユビキチン化されたタンパク質を ATP 依存的に分解する役割を担っている [Tanaka K. et al., Molecular Biology Report, 24, 3-11 (1997); Baumeister W. et al., Cell, 92, 367-380 (1998)]。以前から白血病細胞でその発現レベルの上昇が報告されていたが、近年このユビキチン-プロテアソームによる分解機構が細胞周期制御および免疫始動制御と深く関わっていることが明らかとなってきた。多くの癌細胞では癌抑制遺伝子産物 p53 の分解の亢進が変異または野生型に関わらず起きており、正常に機能していない。野生型 p53 の誘導により細胞は G1 期停止またはアポトーシスを引き起こす。この野生型 p53 の分解を担っているのがユビキチン-プロテアソーム分解系である [Spataro V. et al. British J. Cancer, 77, 448-455 (1998)]。また最近になって乳癌、直腸癌、肺癌の臨床検体を用いた解析からこれらの癌で特に予後の悪いタイプではサイクリン依存性キナーゼの内在性インヒビターである p27 のプロテアソーム依存的分解が亢進していることが明らかとなっている [Porter P. L. et al., Nature Medicine, 3, 222-225

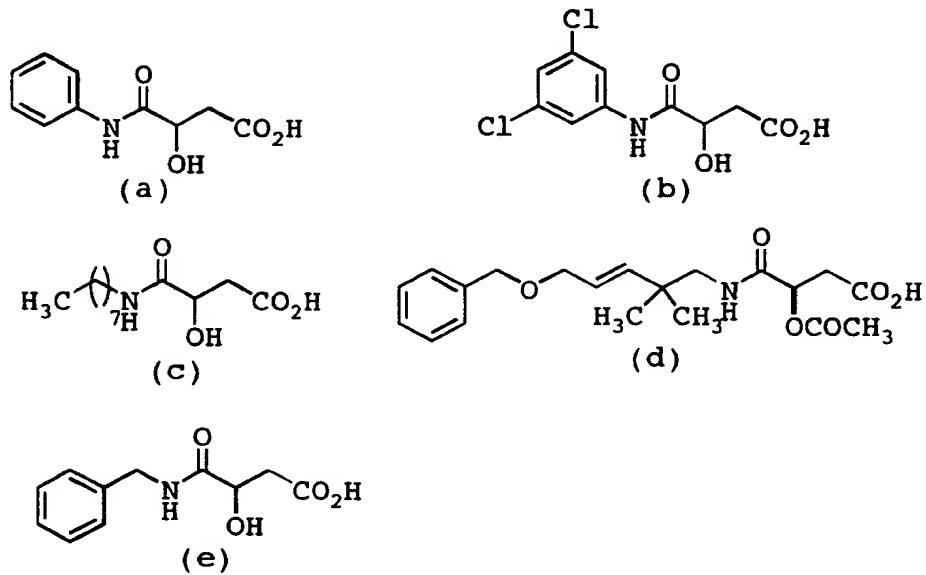
(1997); Catzavelos C. et al., *Nature Medicine*, 3, 227-230 (1997); Esposito V. et al., *Cancer Res.*, 57, 3381-3385 (1997)】。よってプロテアソーム阻害剤は癌細胞内で分解の亢進している p53 や p27 を蓄積させ、それにより癌細胞の増殖停止またはアポトーシスを誘導することができる。さらにプロテアソームは免疫始動機構における内在性抗原のプロセッシング酵素としても機能していることが報告されている [Rock K. L. et al., *Cell*, 78, 761-771 (1994)]。また TNF- $\alpha$  等の炎症性のサイトカインの転写調節因子 NF- $\kappa$  B の活性化にも重要な役割を担っていることが明らかとなってきている [Palombella V. J., *Cell*, 78, 773-785 (1994)]。よってプロテアソーム阻害剤は臓器移植による拒絶反応を低下させることや炎症性疾患等にも有効であると考えられている。

既存のプロテアソーム選択的阻害剤としては放線菌の生産するラクタシスチン [Fenteany G., *J. Biol. Chem.*, 273, 8545-8548 (1998)] およびペプチドアルデヒド化合物 MG132 [Palombella V. J., *Cell*, 78, 773-785 (1994)] 等が報告されている。これらの阻害剤は癌細胞の増殖停止またはアポトーシス誘導、NF- $\kappa$  B の活性化阻害作用を有するだけでなく神経細胞に対して突起伸長を誘導する化合物としても知られている [Omura S. et al., *J. Antibiot.*, 40, 113-116 (1991)]。よってプロテアソーム阻害剤は神経細胞変性等に関わる疾患にも有効と考えられている。

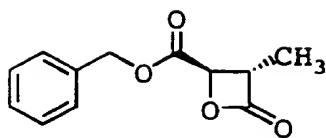
一方、UCK14 化合物はストレプトマイセス属に属する微生物が生産する特開平 9-169796 号公報に開示されている化合物であり、抗腫瘍作用を示し、そのうち UCK14A<sub>1</sub>、UCK14A<sub>2</sub> および UCK14C は下記の構造を有するが、いずれもプロテアソーム阻害活性は知られていない。



また、下記の化合物(a)～化合物(e) [Shih, Hsiencheng, et al., *Synthesis*, 866-867 (1989) ; Georgy Liesen, et al., *J. Org. Chem.*, 52, 455-457 (1987) ; David J. Hart, et al., *J. Org. Chem.*, 50, 235-242 (1985) ; 特開平4-21661号公報] が知られているがプロテアソーム阻害活性は知られていない。



一方、 $\beta$ -ラクトン構造を有する下記の化合物が報告されている [S. Cammas et al., *Polymer Bulletin*, 33, 149-158 (1994)] が薬理活性については知られていない。

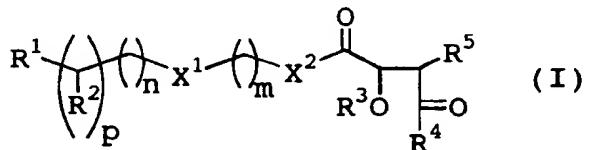


### 発明の開示

本発明の目的は、プロテアソーム阻害剤を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有する物質を有効成分として包含する医薬を提供することにある。具体的には、白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応を低下させることに有用な医薬を提供することが本発明の目的である。本発明のさらに別の課題は抗腫瘍剤等の種々の医薬の有効成分として有用な新規カルボン酸誘導体を提供することにある。

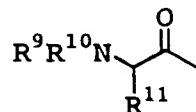
本発明者らは、UCK 化合物および UCK 化合物の誘導体にプロテアソーム阻害活性を見出した。本発明はプロテアソームを阻害することにより悪性腫瘍、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患の治療に有効な薬剤に関する。

すなわち、本発明は、式 (I)

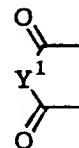


<式中、m および n は同一または異なって 0~10 の整数を表し、p は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>1</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> {式中、R<sup>6</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R<sup>7</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、CW<sup>1</sup>R<sup>8</sup> (式中、R<sup>8</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキル) を表す。

ルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表し、W<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子を表す）または

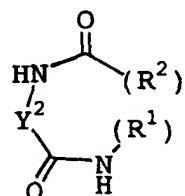


[式中、R<sup>9</sup>は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R<sup>10</sup>は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、CW<sup>2</sup>R<sup>8a</sup>（式中、R<sup>8a</sup>およびW<sup>2</sup>はそれぞれ前記R<sup>8</sup>およびW<sup>1</sup>と同義である）、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたはPW<sup>3</sup>R<sup>12</sup>（式中、R<sup>12</sup>は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、W<sup>3</sup>は前記W<sup>1</sup>と同義である）を表すか、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>が一緒になって、



（式中、Y<sup>1</sup>は置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表す）を表し、R<sup>11</sup>は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す]を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、COR<sup>13</sup>〔式中、R<sup>13</sup>はヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルコキシ、置換もしくは非置換のアロイアルアルコキシ、またはNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>（式中、R<sup>14</sup>は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、R<sup>15</sup>は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノ

または置換もしくは非置換のアリールアミノを表すか、または  $R^{14}$  と  $R^{15}$  が隣接する N と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) を表す] または  $CH_2OR^{3a}$  [式中、 $R^{3a}$  は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは  $SiR^{16}_3$  (式中、 $R^{16}$  は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す) を表す] を表すか、または  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって

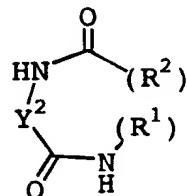


(式中、 $Y^2$  は置換もしくは非置換のアルキレンを表す) を表し、 $X^1$  は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表し、 $X^2$  は酸素原子、硫黄原子または  $NR^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) を表し、 $R^3$  は前記  $R^{3a}$  と同義であり、 $R^4$  はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシまたは置換もしくは非置換のアルキルチオを表すか、または  $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって結合を表し、 $R^5$  は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) で表されるカルボン酸誘導体 [以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号についても同様である] またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤に関する。

また、化合物 (I) のうち、 $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって結合を表すカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤が別の形態としてあげられる。

別な観点からは、化合物 (I) のうち、 $R^4$  がヒドロキシまたは置換もしくは

非置換のアルコキシであり、p が 1 であり、R<sup>1</sup> が水素原子または NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である）であるか、または R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が一緒になって

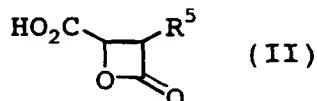


（式中、Y<sup>2</sup> は前記と同義である）であり、X<sup>1</sup> が置換もしくは非置換の脂環式アルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンであり、X<sup>2</sup> が NR<sup>17</sup>（式中、R<sup>17</sup> は前記と同義である）であるカルボン酸誘導体 [以下、化合物 (IA) という] またはその薬理的に許容される塩、または化合物 (I) のうち、R<sup>4</sup> がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであるか、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒なって結合であり、X<sup>2</sup> が NR<sup>17</sup>（式中、R<sup>17</sup> は前記と同義である）である [但し、m が 0 であり、n および p が 1 であり、R<sup>2</sup> がカルボキシであり、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒なって結合であり、R<sup>5</sup> が sec-ブチルであり、かつ X<sup>1</sup> がシクロプロピレンまたはエチレンのとき、R<sup>1</sup> は NHC(=O)-C(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub> または NHC(=O)-C(CH<sub>3</sub>)NHC(=O)O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ではない] カルボン酸誘導体 [以下、化合物 (IB) という] またはその薬理的に許容される塩に関する。また、化合物 (IA) のうち、R<sup>1</sup> が水素原子または NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である）であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあげられる。該化合物において、好ましくは、R<sup>1</sup> が NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である）であり、X<sup>1</sup> がシクロプロピレンまたはアルキレンであり、X<sup>2</sup> が NH であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩があげられる。また、化合物 (IB) のうち、R<sup>4</sup> がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであり、R<sup>1</sup> が NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ前記と同義である）であり、X<sup>1</sup> がシクロプロピレンまたはアルキレンであるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあ

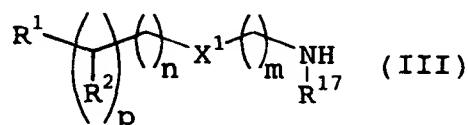
げられる。さらに、式 (IB) のうち、 $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって結合を表すカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあげられる。該化合物のうち、好ましくは、 $m$  が 0 であり、 $n$  および  $p$  が 1 であり、 $R^1$  が  $NR^6R^7$  (式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記と同義である) であり、 $R^2$  が  $COR^{13a}$  (式中、 $R^{13a}$  はアルキルアミノ、アラルキルオキシまたはアラルキルアミノである) であり、 $R^5$  がアルキルであり、 $X^1$  がシクロプロピレン、アルキレンまたは置換もしくは非置換のフェニレンであり、かつ  $X^2$  が NH であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩があげられる。

上記の新規カルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩は、例えば、医薬の有効成分、また、抗腫瘍剤、抗炎症剤またはプロテアソーム阻害剤等の有効成分として有用である。

また、本発明は、式 (II)

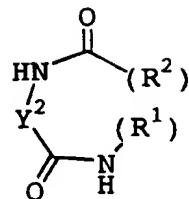


(式中、 $R^5$  は前記と同義である) で表されるカルボン酸と式 (III)



(式中、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{17}$  および  $X^1$  はそれぞれ前記と同義である) で表されるアミンとを反応させることを特徴とする、 $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって結合を表し、 $X^2$  が  $NR^{17}$  である上記カルボン酸誘導体の製造方法に関する。さらに、化合物 (II) のうち、 $R^5$  が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルであるカルボン酸 [以下、化合物 (IIa) という] またはその塩に関する。また、化合物 (III) のうち、 $m$  が 0 であり、 $n$  および  $p$  が 1 であり、 $R^1$  が  $NR^6R^7$  (式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記と同義である) であり、 $R^2$  が  $COR^{13}$  (式中、 $R^{13}$  は前記と同義である) または  $CH_2OR^{3a}$  (式中、 $R^{3a}$  は前記と同義である) であるか、または

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> が一緒になって



(式中、Y<sup>2</sup> は前記と同義である) であり、X<sup>1</sup> がシクロプロピレンであるアミン [以下、化合物 (IIIa) という] またはその塩に関する。化合物 (IIIa) のうち、好ましくは、R<sup>1</sup> がアミノであり、R<sup>17</sup> が水素原子であるアミン [以下、化合物 (IIIb) という] またはその塩、さらに好ましくは R<sup>1</sup> がアミノであり、R<sup>2</sup> がカルボキシであり、R<sup>17</sup> が水素原子であるアミン [以下、化合物 (IIIc) という] またはその塩があげられる。また、別の観点では、化合物 (IIIa) ~ 化合物 (IIIc) を保護基で保護した化合物またはその塩に関する。

別の観点からは、本発明により、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含し、プロテアソーム阻害により治療が可能な疾患の治療のために用いる医薬に関する。このような疾患として、例えば白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等、さらに臓器移植による拒絶反応の低下等の疾患をあげることができる。

上記の阻害剤または上記の医薬は、好ましくは、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。また、本発明は、上記プロテアソーム阻害剤または上記医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の使用、ならびにプロテアソームを阻害する方法であって、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法に関する。また、化合物 (II) またはその塩は、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる。また、化合物 (III) またはその塩は、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる。

また、化合物 (IIIc) またはその塩は、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる他に、医薬もしくは農薬の有効成分、医薬もしくは農薬の合成原料または合成中間体、化学調味料、食品添加剤、飼料添加剤、化粧品等の有効成分、有機合成におけるビルディング・ブロック、工業用原料（例えばポリマー原料）等として用いられる。

式 (I) 、式 (II) および式 (III) 中の各基の定義において、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルカノイル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルチオおよびアルキルスルホニルのアルキル部分としては、炭素数 1~20 の直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ベンタデシル、エイコシル等があげられ、好ましくは、炭素数 1~8 である。アルキレン、脂環式アルキルアルコキシ、アロイルアルコキシおよびアルコキシカルボニルアルキルのアルキレン部分は、前記アルキル部分から水素原子を 1 つ除いたものである。脂環式アルキルおよび脂環式アルキルアルコキシの脂環式アルキル部分としては、炭素数 3~8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。脂環式アルキレンは、前記脂環式アルキルから水素原子を 1 つ除いたものである。アルケニルおよびアルケニルオキシのアルケニル部分としては、炭素数 2~6 の直鎖または分岐状の、1~3 個の二重結合を有する、例えば、ビニル、アリル、クロチル、プレニル、ブテニル、ベンテニル、ヘキセニル、ベンタジエニル、ヘキサジエニル等があげられる。アルケニレンは、前記アルケニルから水素原子を 1 つ除いたものである。

アリール、アリールアミノ、アリールスルホニル、アロイルアルコキシおよびアロイルのアリール部分としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等があげられる。アラルキル、アラルキルオキシおよびアラルキルアミノのアラルキル部分としては、炭素数 7~15 の、例えばベンジル、フェネ

チル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル、アントリルメチル等があげられる。

アリーレンは、前記アリールから水素原子を1つ除いたものである。

複素環基は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等のヘテロ原子を少なくとも1個以上含む単環または多環式の各環が3～8員環の複素環基であり、好ましくはイミダゾリル、ピリジル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等の各環が5員環または6員環の含窒素芳香族複素環基およびピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル等の各環が5員環または6員環の含窒素脂環式複素環基があげられる。さらに含酸素脂環式複素環基として、1,3-ジオキサン-4-イル、1,3-ジオキサン-4-イル、1,3-ジオキサン-5-イル等も好適である。隣接するNと一緒にになって形成される複素環基としては、上記複素環基のうち、Nを含むものならいざれでもよい。

置換アルキルアミノ、置換アルキルスルホニル、置換アルカノイル、置換アルコキシ、置換アルキレン、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ、置換脂環式アルキル、置換脂環式アルキルアルコキシ、置換脂環式アルキレン、置換アラルキルオキシ、置換アルケニル、置換アルケニルオキシ、置換アルケニレン、置換アリール、置換アリールアミノ、置換アロイル、置換アロイルアルコキシ、置換アルキルチオ、置換アリールスルホニル、置換の隣接するNと一緒にになって形成される複素環基および置換アリーレンの置換基としては、同一または異なって、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルキル、アルコキシ、アロイル、アラルキル、アロイルオキシ、アロイルアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、アラルキルオキシ、アルコキシアラルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、脂環式アルキルアルコキカルボニル、 $OPO(OH)_2$ 、 $OSO_3H$ 、 $OSiR^{16a}_3$ （式中、 $R^{16a}$ は同一または異なって

アルキルまたはアリールを表し、アルキルおよびアリールはそれぞれ前記と同義である)、 $\text{SiR}^{16b}{}_3$  (式中、 $\text{R}^{16b}$ は前記 $\text{R}^{16a}$ と同義である)等があげられ、置換複素環基の置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、 $\text{CW}^4\text{R}^{8d}$  [式中、 $\text{R}^{8d}$ は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表す。ここで、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリール、複素環基、アラルキル、アラルキルアミノおよびアラルキルオキシはそれぞれ前記と同義であり、置換アルキル、置換アルキルアミノ、置換アルコキシ、置換アリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノおよび置換アラルキルオキシの置換基は、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義であり、 $\text{W}^4$ は前記 $\text{W}^1$ と同義である]が含まれ、置換アルキルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、置換アルケニルオキシカルボニル、置換アラルキルオキシカルボニル、置換脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよび置換アルコキシカルボニル (ここで、アルケニルオキシカルボニルのアルケニル部分は前記アルケニルと同義であり、アラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよびアルコキシカルボニルのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、脂環式アルキルアルコキシカルボニルの脂環式アルキル部分は前記脂環式アルキルと同義であり、置換アルケニルオキシカルボニル、置換アラルキルオキシカルボニル、置換脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよび置換アルコキシカルボニルの置換基は、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である)が含まれ、置換アルコキシカルボニルアルキルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、置換アロイル (ここで、アロイルは前記と同義であり、置換アロイルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である)が含まれる。

上記置換基の定義において、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表し、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、アルコキシアラルキルオキシカルボニルおよびアロイルアルコキシのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、アロイル、アロイルオキシおよびアロイルアルコキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アルケニルオキシカルボニルのアルケニル部分は前記アルケニルと同義であり、アラルキルオキシ、アラルキルオキシカルボニルおよびアルコキシアラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分は前記アラルキルと同義である。

化合物 (IIIa) ~ 化合物 (IIIc) の保護基としては、保護基として使用することが可能なすべてを包含するが、例えば、アミノ基の保護基としては、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル等が、カルボキシル基の保護基としては、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ等があげられる [ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら著、丸善 (1985 年) 参照]。

上記アルコキシカルボニル、アルカノイルおよびアルコキシのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、アリールオキシカルボニル、アロイルおよびアリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、置換アルコキシカルボニル、置換アリールオキシカルボニル、置換アルカノイル、置換アロイルの置換基、置換アルコキシおよび置換アリールオキシは、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である。

化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハ

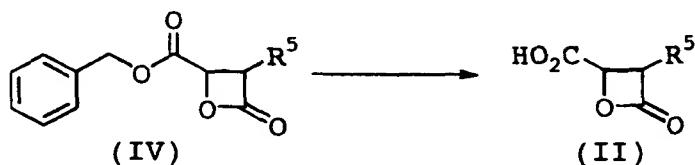
ク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等の付加塩があげられる。

化合物 (II) および化合物 (III) の塩は、上記に記載された薬理的に許容される塩を含む化合物 (II) または化合物 (III) の塩として可能な種々の塩を包含する。

次に、化合物 (I) 、化合物 (II) および化合物 (III) の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、原料として用いられる化合物または生成物の 1 または 2 以上の官能基が実施方法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば、官能基の保護、脱保護 [例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1981 年) 等参照] 、酸化、還元、加水分解等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

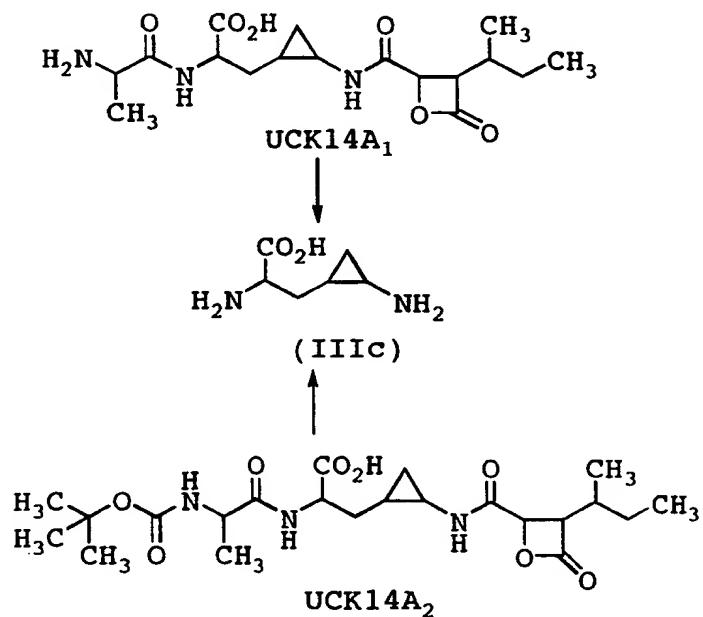
#### 製造法 1



(式中、R<sup>5</sup>は前記と同義である)

化合物 (II) は、文献 [Corey, E. J. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 2330-2336 (1998); S. Cammas et al., *Polymer Bulletin*, 33, 149-158 (1994)] に記載の方法に準じて製造できる化合物 (IV) を反応に不活性な溶媒中、触媒存在下に水素添加に付すことにより得ることができる。反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、水等が用いられる。触媒としては、例えばパラジウム炭素、酸化白金等が用いられ、通常化合物 (IV) に対して 0.1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は、通常 0~50°C の範囲で、10 分~24 時間で終了する。また、化合物 (II) は、Bajwa, J. S. et al., *J. Org. Chem.*, 48, 1114-1116 (1983) 等に記載の方法に準じて製造することもできる。

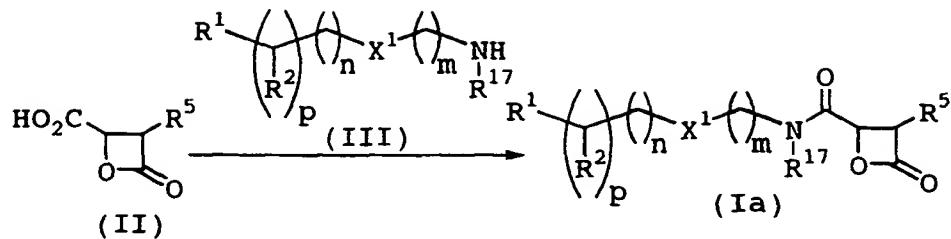
## 製造法 2



化合物 (IIIc) は、UCK14A<sub>1</sub> または UCK14A<sub>2</sub> を反応に不活性な溶媒中、酸存在下処理することにより得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、水、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等であればいずれでもよく、また無溶媒でもよい。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸であればいずれでもよいが、好ましくは塩酸が用いられ通常 UCK14A<sub>1</sub>、UCK14A<sub>2</sub> に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常 0~150°C の範囲で、1 時間~24 時間で終了する。

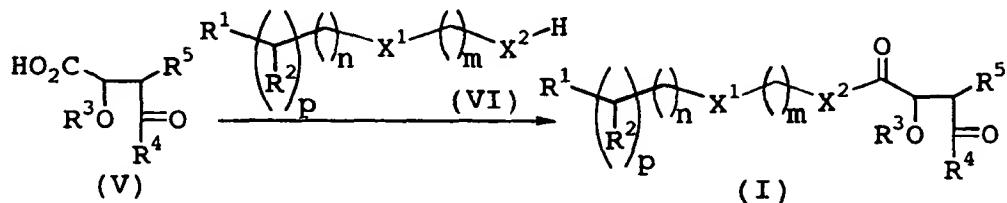
## 製造法 3



(式中、m、n、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>17</sup> および X<sup>1</sup> はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I) のうち、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒になって結合を表し、X<sup>2</sup> が N-R<sup>17</sup> (式中、R<sup>17</sup> は前記と同義である) である化合物 (Ia) は、リジン、オルニチンまたは化合物 (IIIc) 等のアミノ酸から合成して得られる化合物 (III) [ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら著、丸善 (1985 年) 参照] と化合物 (II) とを反応に不活性な溶媒中、縮合剤存在下で反応させることにより得ることができる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等、反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。縮合剤としては、通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸・1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等が用いられ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは N-ヒドロキシサクシンイミド等を 1~10 当量さらに加えることもできる。化合物 (III) および縮合剤は通常、化合物 (II) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、0~50°C の範囲で、5 分~24 時間で終了する。

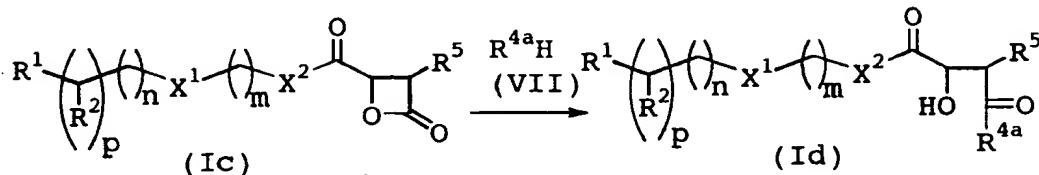
## 製造法 4



(式中、m、n、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義

である)

化合物 (I) は製造法 3 と同様の方法で化合物 (V) [Bajwa, J. S. et al., J. Org. Chem., 48, 1114-1116 (1983) 参照] および化合物 (VI) より得ることができる。  
製造法 5



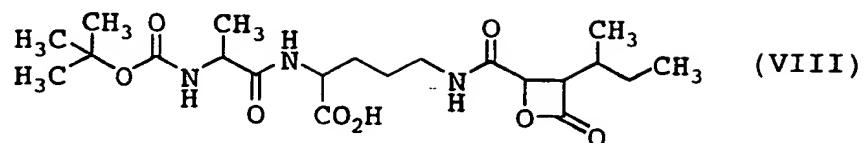
(式中、m、n、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>4a</sup> は前記 R<sup>4</sup> の定義より R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒になって結合を表す場合を除いた基を表す)

化合物 (I) のうち、R<sup>3</sup> が水素原子である化合物 (Id) は、上記の製造法 4 により合成できるが、化合物 (I) のうち、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒になって結合した化合物 (Ic) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物 (VII) と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、好ましくはジメチルスルホキシドが用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩あるいはリン酸塩が用いられる。化合物 (VII) および塩基は通常、化合物 (Ic) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、-10~50°C の範囲で、10 分~24 時間で終了する。

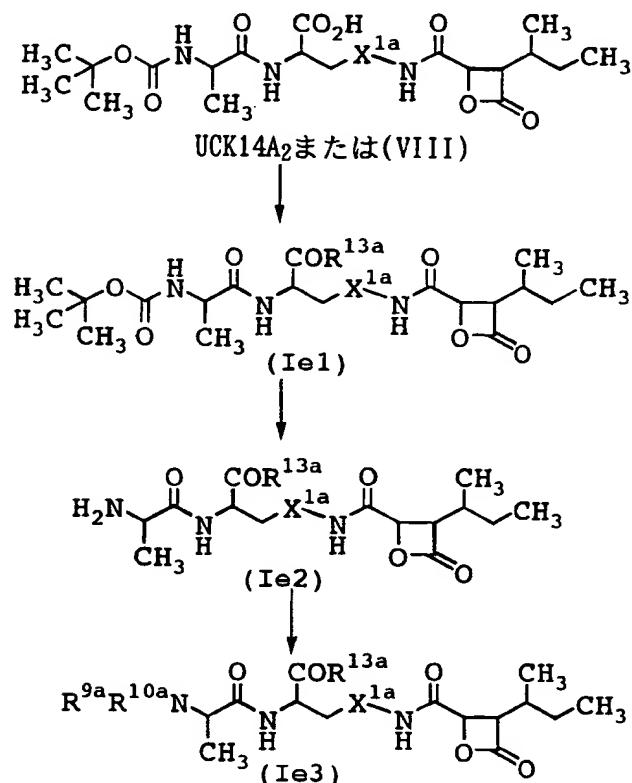
製造法 6

化合物 (I) のうち、R<sup>1</sup> が NHC(=O)-C(CH<sub>3</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> であり、R<sup>2</sup> が COR<sup>13a</sup> (式中、R<sup>13a</sup> は R<sup>13</sup> の定義よりヒドロキシを除いた基を表す) であり、m が 0 であり、n および p が 1 であり、R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が一緒になって結合を表し、R<sup>5</sup> が sec-ブチルであり、X<sup>1</sup> がシクロプロピレンまたはエチレンであり、かつ X<sup>2</sup> が NH である化合物 (Ie) は、上記の製造法 3 により合成できるが、例えば以下の合成

経路により UCK14A<sub>2</sub> または



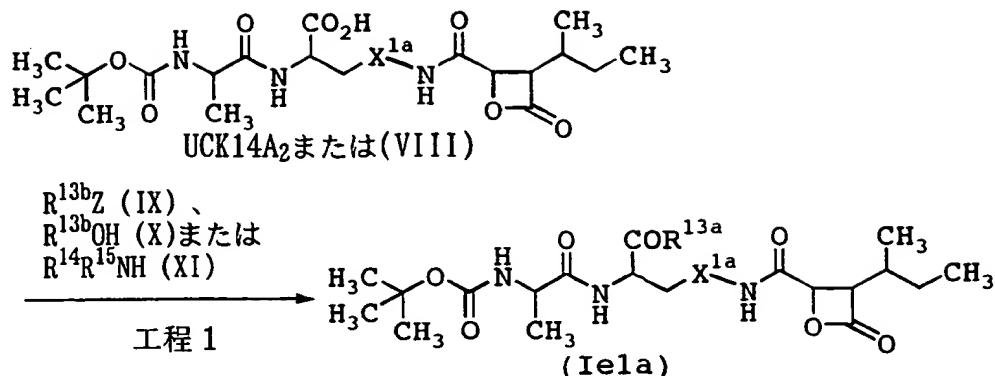
を出発原料として製造することもできる。



(式中、R<sup>13a</sup> は前記と同義であり、R<sup>9a</sup> および R<sup>10a</sup> は前記 R<sup>9a</sup> および R<sup>10a</sup> の定義より R<sup>9</sup> が水素原子であり同時に R<sup>10</sup> が水素原子あるいは CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> である場合をそれぞれ除いた基を表し、X<sup>1a</sup> はシクロプロピレンまたはエチレンを表す)

化合物 (Ie) は R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>13</sup> および X<sup>1a</sup> の種類により、上記の合成経路に基づき、例えば以下に示す工程により製造することもできる。

(工程 1 – 1)



(式中、 $R^{13b}$  は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルアルキルを表し、 $R^{13a}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  および  $X^{1a}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $Z$  は塩素、臭素またはヨウ素を表す)

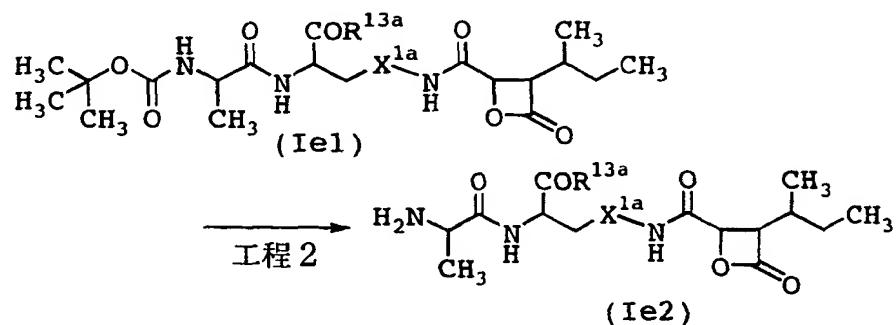
$R^{13b}$  の定義において、脂環式アルキルアルキルおよびアロイルアルキルのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、脂環式アルキルアルキルの脂環式アルキル部分は前記脂環式アルキルと同義であり、アロイルアルキルのアリール部分は前記アリールと同義であり、置換脂環式アルキルアルキルおよび置換アロイルアルキルの置換基は前記置換アルキルの置換基と同義であり、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルおよび置換もしくは非置換のアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

化合物 (Ie) のうち、 $R^9$  が水素原子であり、 $R^{10}$  が  $CO_2C(CH_3)_3$  で表される化合物 (Ie1) は、UCK14A<sub>2</sub> または化合物 (VIII) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で化合物 (IX) と反応させるか、縮合剤存在下で化合物 (X) あるいは化合物 (XI) と反応させることにより得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはビリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは重炭酸

塩が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。縮合剤としては、前述の通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、化合物(X)の場合、ジメチルアミノピリジン等を0.1～10当量さらに加えることもでき、化合物(XI)の場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を1～10当量さらに加えることもできる。化合物(IX)、化合物(X)、化合物(XI)、塩基および縮合剤は通常、UCK14A<sub>2</sub>または化合物(VIII)に対して1当量以上、好ましくは1～200当量用いられる。反応は通常、0～50°Cの範囲で、5分～24時間で終了する。

(工程2)



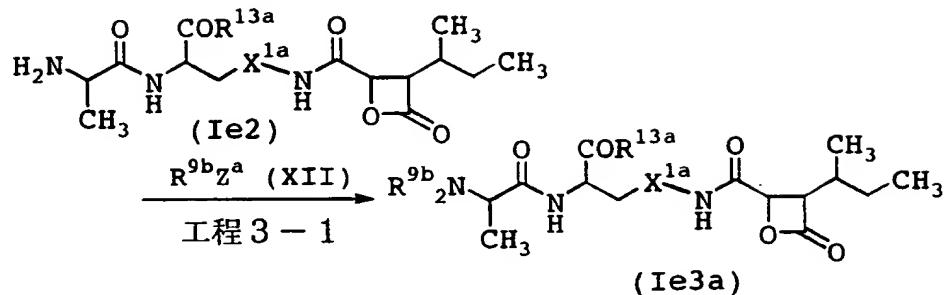
(式中、R<sup>13a</sup>およびX<sup>1a</sup>はそれぞれ前記と同義である)

化合物(Ie)のうち、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が同時に水素原子で表される化合物(Ie2)は、化合物(Ie1)を溶媒中、酸存在下処理することにより得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノール等であればいずれでもよいが、好ましくはクロロホルム、ジクロロメタン等が用いられる。酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ビリジニウムp-トルエンスルホネート、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸または四塩化チタン、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等のルイス酸であればいずれでもよいが、好ましくはトリフルオロ酢酸が用いられ、通常、化合物(Ie1)に対して1当量以上、好ましくは1～10当量用いられる。反応は通常、

0～50°Cの範囲で、5分～24時間で終了する。

(工程3-1)



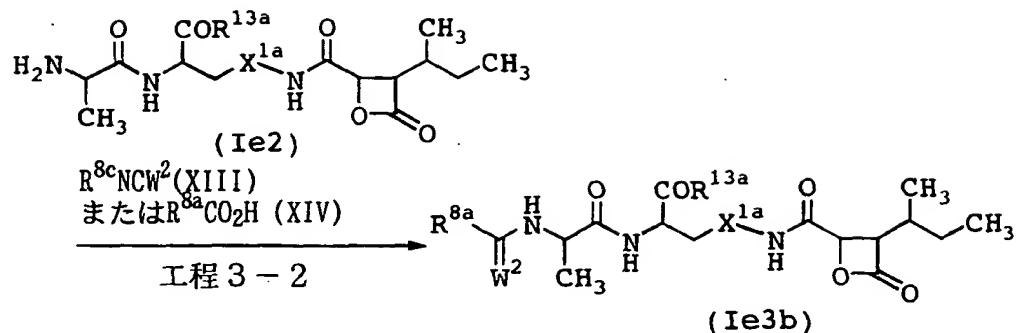
(式中、R<sup>9b</sup> は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、Z<sup>a</sup> は前記 Z と同義であり、R<sup>13a</sup> および X<sup>1a</sup> はそれぞれ前記と同義である)

R<sup>9b</sup> の定義において、置換もしくは非置換のアルキルおよび置換もしくは非置換のアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

化合物 (Ie) のうち、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が同一の置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (Ie3a) は、化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で化合物 (XII) と反応させることによっても得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、製造法3に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XII) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して1当量以上、好ましくは1～200当量用いられる。反応は通常、0～50°Cの範囲で、5分～24時間で終了する。

(工程3-2)

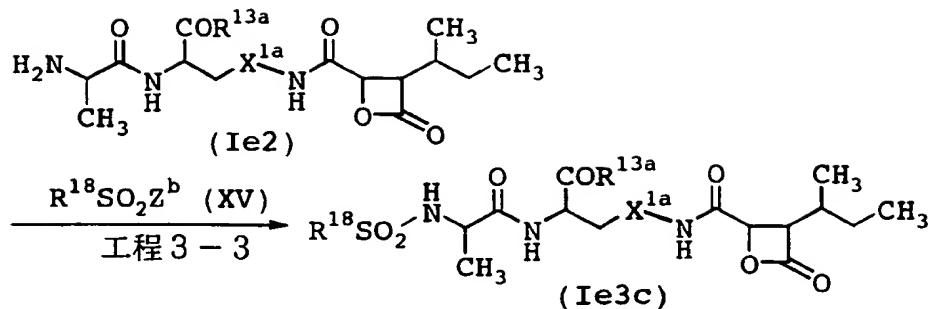


(式中、R<sup>8c</sup> は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R<sup>8a</sup>、R<sup>13a</sup>、W<sup>2</sup> および X<sup>1a</sup> はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (Ie) のうち、R<sup>9</sup> が水素原子であり、R<sup>10</sup> が CW<sup>2</sup>R<sup>8a</sup> (式中、R<sup>8a</sup> および W<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Ie3b) は化合物 (Ie2) を不活性な溶媒中、塩基存在下で、R<sup>8c</sup>NCW<sup>2</sup> (式中、R<sup>8c</sup> および W<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (XIII) と反応させるか、縮合剤存在下で、R<sup>8a</sup>CO<sub>2</sub>H (式中、R<sup>8a</sup> は前記と同義である) で表される化合物 (XIV) と反応させることによって得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。縮合剤としては、前述の通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を 1~10 当量さらに加えることもできる。化合物 (XIII)、化合物 (XIV)、塩基および縮合剤は通常、化合物 (Ie2) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、0~50°C の範囲で、5 分~24 時間で終了する。

(工程 3-3)

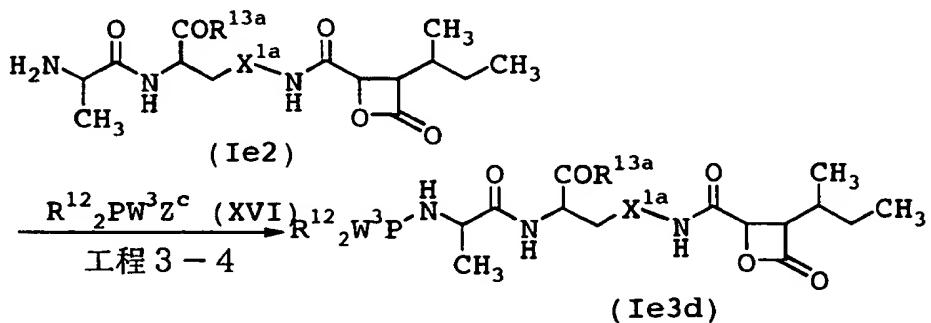


(式中、Z<sup>b</sup>は前記Zと同義であり、R<sup>13a</sup>およびX<sup>1a</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>18</sup>は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)

R<sup>18</sup>の定義において、置換もしくは非置換のアルキルおよび置換もしくは非置換のアリールはそれぞれ前記と同義である。

化合物(Ie)のうち、R<sup>9</sup>が水素原子であり、R<sup>10</sup>がSO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>(式中、R<sup>18</sup>は前記と同義である)である化合物(Ie3c)は化合物(Ie2)を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で、化合物(XV)と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法3に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物(XV)および塩基は通常、化合物(Ie2)に対して1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。反応は通常、0~50°Cの範囲で、5分~24時間で終了する。

(工程3-4)



(式中、Z<sup>c</sup>は前記Zと同義であり、R<sup>12</sup>、R<sup>13a</sup>、X<sup>1a</sup>およびW<sup>3</sup>はそれぞれ前記

と同義である)

化合物 (Ie) のうち、R<sup>9</sup> が水素原子であり、R<sup>10</sup> が PW<sup>3</sup>R<sup>12</sup><sub>2</sub> (式中、R<sup>12</sup> および W<sup>3</sup> はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Ie3d) は化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物 (XVI) と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XVI) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、0~50°C の範囲で、5 分~24 時間で終了する。

化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の製造において、官能基の変換は、上記各工程の方法以外に公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著、(1989 年) ] によっても行うことができる。

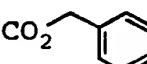
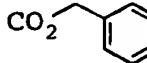
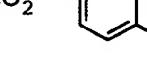
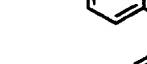
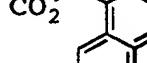
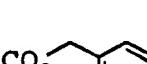
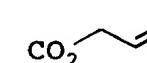
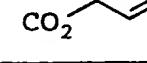
上述した製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の中には、ジアステレオマー等立体異性体が存在し得るものがあるが、本発明はこれらを含むすべての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

また、化合物 (I)、その薬理的に許容される塩、化合物 (II)、化合物 (III) およびそれらの塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。

第1表 化合物(I)の具体例 (1)

化合物番号	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>2</sup>
1	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2*	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> — 
4*	H	H	CO <sub>2</sub> — 
5	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> — 
6*	H	H	CO <sub>2</sub> — 
7	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> — 
8	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> — 
9	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> — 
10*	H	H	CO <sub>2</sub> — 

\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (2)

化合物番号	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>2</sup>
11	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>
12*	H	H	CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>
13	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
14	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —Cyclohexyl
15	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
16	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —OH
17	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —OCH <sub>3</sub>
18	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C(=O)—Phenyl
19	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CONH—CH <sub>2</sub> —Phenyl
20*	H	H	CONH—CH <sub>2</sub> —Phenyl
21	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CONH—CH <sub>2</sub> —Naphthalenyl

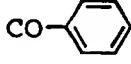
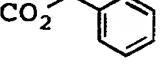
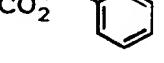
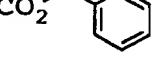
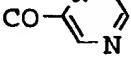
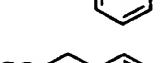
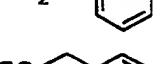
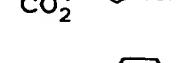
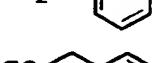
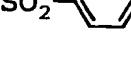
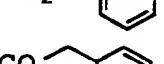
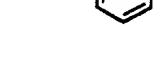
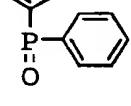
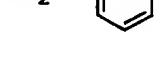
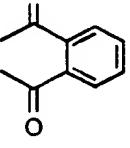
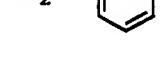
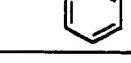
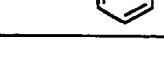
\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (3)

化合物番号	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>2</sup>
22*	H	H	
23	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
24	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CONH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
25*	H	H	CONH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
26	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
27	H	CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
28	H	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
29	H	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
30	H	CONH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
31	H	CONH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
32	H	CSNH-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (4)

化合物番号	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>2</sup>
33	H	CO- 	CO <sub>2</sub> - 
34	H	CHO	CO <sub>2</sub> - 
35	H	COCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> - 
36	H	CO- 	CO <sub>2</sub> - 
37	H	CO <sub>2</sub> - 	CO <sub>2</sub> - 
38	H	CO <sub>2</sub> - 	CO <sub>2</sub> - 
39	H	SO <sub>2</sub> - 	CO <sub>2</sub> - 
40	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> - 
41	H		CO <sub>2</sub> - 
42			CO <sub>2</sub> - 
43			CO <sub>2</sub> - 

第1表 化合物(I)の具体例 (5)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>
44			
45			
46*			

\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (6)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	X <sup>1</sup>
47				結合
48				
49				
50*				
51		H		
52*	H <sub>2</sub> N	H		
53		H		

\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (7)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	X <sup>1</sup>
54		H		
55	H			
56				
57		CO <sub>2</sub> H		
58				
59				
60*				

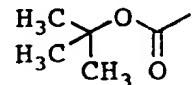
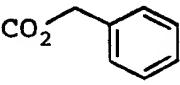
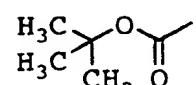
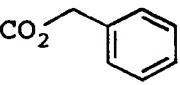
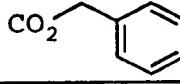
\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (8)

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	X <sup>1</sup>
61				
62*				
63				
64*				
65				
66*				

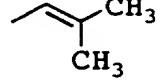
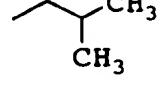
\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (9)

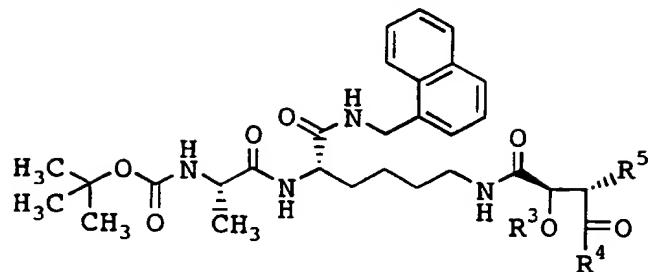
化合物番号	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
67	H		CO <sub>2</sub> H	OCH <sub>3</sub>
68*	H	H		OCH <sub>3</sub>
69	H			S-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
70*	H	H		S-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

第1表 化合物(I)の具体例 (10)

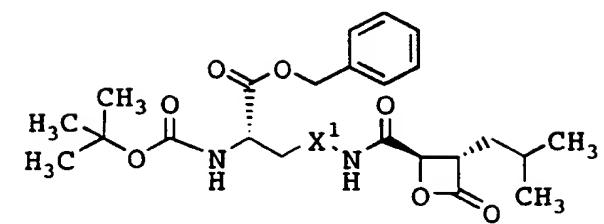
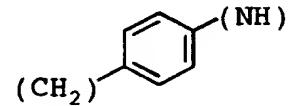
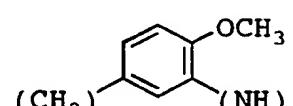
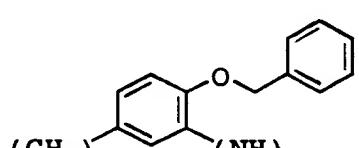
化合物番号	R <sup>5</sup>
73	H
74	
75	

第1表 化合物(I)の具体例 (11)



化合物番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
76	H		
77		OCH <sub>3</sub>	
78		OCH <sub>3</sub>	
79		OH	

第1表 化合物(I)の具体例 (12)

	
化合物番号	X <sup>1</sup>
80	
81	
82	

第1表 化合物(I)の具体例 (13)

化合物番号	R <sup>1</sup>
90	
91	

次に、上記製造法によって得られる化合物(II)の具体例を第2表に示す。

第2表 化合物(II)の具体例

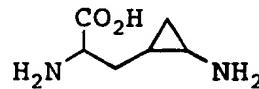
化合物番号	
71	
72	

次に、上記製造法によって得られる化合物(III)の具体例を第3表に示す。

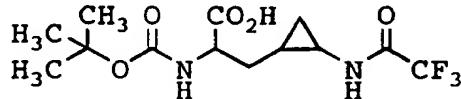
第3表 化合物 (III) の具体例

## 化合物番号

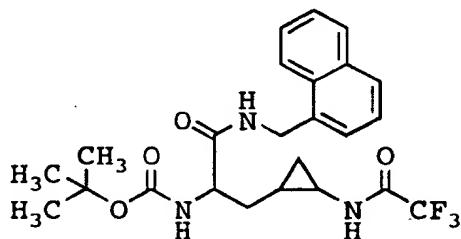
83\*\*



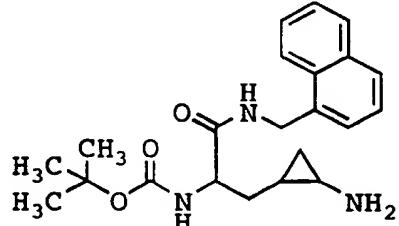
84



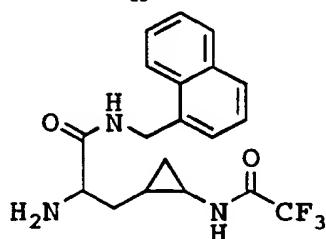
85



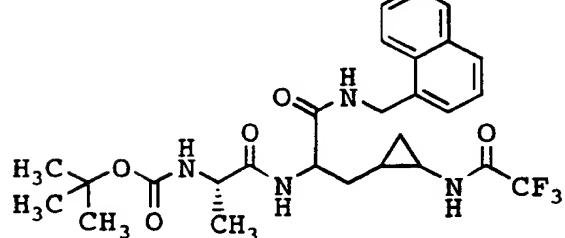
86



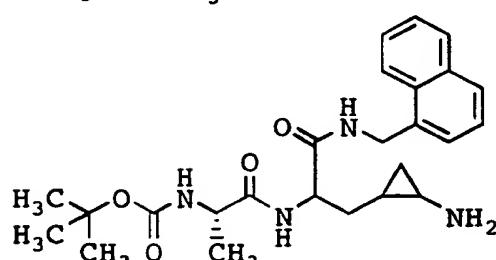
87\*



88



89

\*: CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 塩

\*\*: HCl 塩

次に、代表的な化合物 (I) のプロテアソーム阻害活性、WiDr 抗細胞活性および抗腫瘍活性を試験例で説明する。

#### 試験例 1：プロテアソーム阻害活性

プロテアソームとしては公知の方法を参考にして、HeLa S3 細胞抽出液より分子量分画した粗精製酵素溶液を使用した [Ugai S. et al., J. Biochem., 113, 754-768(1993); Orino E. et al., FEBS, 284, 206-210 (1991)]。HeLa S3 細胞  $1 \times 10^9$  個を 5 ml のバッファー-A [20mM Tris(pH 7.5), 2mM ATP, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM ジチオトレイクトール (DTT) ] に分散させた後、4°Cでホモゲナイスした。10 万 G で遠心分離した上澄を Centricon-500 (アミコン社製) により濃縮し、2.5ml のバッファー-B [25mM Tris · HCl (pH7.5), 2mM ATP, 1mM DTT, 20% グリセロール] で希釈した。得られた高分子量画分 (分子量>500k) をプロテアソーム活性検出用の酵素溶液とした。プロテアソーム阻害活性を測定するための基質として Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC [Suc : スクシニル (Succinyl) ; AMC : アミノメチルクマリン (Aminomethylcoumarin) ] (ペプチド研社製) を用いた (2mM の DMSO 溶液として保存)。反応は 96 穴マイクロタイヤープレートを用い以下の方法で行った。96  $\mu$ l の反応バッファー [20 mM Tris · HCl(pH8), 0.5 mM EDTA, 0.04% ドデシル硫酸ナトリウム (SDS) ] に 1  $\mu$ l の薬剤溶液 (DMSO) および 2  $\mu$ l の酵素溶液を加えた後に 1  $\mu$ l の基質溶液を加え 37°Cで 1 時間インキュベートした。反応液に 0.1ml の反応停止バッファー [0.1M Tris(pH8.9), 0.5% SDS] を加えた後に遊離したアミノメチルクマリンの蛍光強度を Ex380nm, Em460nm で測定した (1420 ARVO, Wallac 社製)。化合物を添加しない場合の蛍光強度を 100 としてプロテアソームの活性を 50% 阻害する化合物の量 (IC<sub>50</sub>) を算出した。結果を第 4 表に示す。

第4表 プロテアソーム阻害活性(1)

化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
UCK14A <sub>1</sub>	0.40
1	0.05
2	0.07
3	0.015
4	0.03
5	0.0062
6	0.038
7	0.017
8	0.014
9	0.026
10	0.046
11	0.019
12	0.051
13	0.03
14	0.018
15	0.018
16	0.052
17	0.019
18	0.012
19	0.0062
20	0.011
21	0.004
22	0.012
23	0.017
24	0.015
25	0.024
26	0.013
27	0.003
28	0.005

第4表 プロテアソーム阻害活性(2)

化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
29	0.005
30	0.004
31	0.011
32	0.005
33	0.015
34	0.038
35	0.027
36	0.021
37	0.006
38	0.041
39	0.008
40	0.024
41	0.012
42	0.022
43	0.014
44	0.047
45	0.006
46	0.006
47	0.15
48	0.050
49	0.030
50	0.030
53	0.25
54	0.047
55	0.077
56	0.022
58	0.026
59	0.033
60	0.04
74	0.003
75	0.001
81	0.5
82	0.1
90	0.022
91	0.024

### 試験例 2 : ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性

96 穴マイクロタイタープレートに、10%ウシ胎児血清を含む MEM 培地で懸濁したヒト結腸癌 WiDr 細胞を  $2 \times 10^3$  細胞／ウェルずつ分注し、5%炭酸ガスインキュベーター内で、37°C、24 時間、前培養を行なった。その後培地により適宜希釈した試験化合物を  $50 \mu\text{l}$ ／ウェルずつ添加した。この時に各溶液の試験化合物の終濃度は最高で  $100 \mu\text{M}$  または  $1 \mu\text{M}$  となる。さらに 37°C で 72 時間、5%炭酸ガスインキュベーター内で培養した。培養が終了する 5 時間前に、終濃度が  $1\text{mg/mL}$  となるように培養培地中に溶解した MTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジメチルテトラゾリウムプロミド] を  $50 \mu\text{l}$ ／ウェルずつ分注した。培養終了後、ジメチルスルホキシドを  $150 \mu\text{l}$ ／ウェルずつ分注し、プレートミキサーで激しく攪拌して、MTT-ホルマザンの結晶を完全に溶解した。その後、マイクロプレートリーダーで  $550\text{nM}$  と  $630\text{nM}$  の吸光度の差を測定した。細胞増殖阻害活性は 50%増殖阻止濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) で示した。結果を第 5 表に示す。

第5表 ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性(1)

化合物番号	IC <sub>50</sub> (72時間, $\mu$ M)
UCK14A <sub>1</sub>	>30
1	0.79
3	0.037
4	0.05
5	0.03
6	0.04
7	0.7
9	0.01
10	0.068
11	0.01
12	<0.041
13	0.49
14	0.30
15	0.20
16	0.95
17	0.18
18	0.20
19	0.19
20	0.057
21	0.52
22	<0.041
23	0.41
24	0.02

第5表 ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性(2)

化合物番号	IC <sub>50</sub> (72 時間, $\mu$ M)
25	0.059
26	0.16
28	0.093
30	0.064
31	0.113
32	0.433
33	0.076
34	1.2
35	0.093
36	0.062
37	5.7
39	0.486
40	0.45
41	2.4
43	3.9
45	0.3
46	0.15
50	1.8
56	1.9
68	1.13
90	40
91	22

## 試験例 3 : ヌードマウス移植ヒト結腸癌株 WiDr に対する抗腫瘍活性

化合物 4 をエタノールに溶解後、cremophor EL (SIGMA 社製) および生理食塩液を加えて所定濃度に調整した。この時の最終濃度はエタノール 5%、cremophor EL 7.5%、生理食塩液 87.5%となる。ヒト結腸癌株 WiDr は 2 mm 角の腫瘍片を BALB/c-nu/nu マウスの腹側部に皮下移植し、腫瘍体積[長径(a)、短径 (b) : $ab^2/2$ ] が 25~60 mm<sup>3</sup>に達した時点で、1 群 5 匹として調製した試験化合物を腹腔内にそれぞれ 5 日間連日投与した。

試験化合物の抗腫瘍活性は、経日的に腫瘍体積を測定し、各測定日の体積(V)と試験化合物投与開始日の体積(V<sub>0</sub>)の比を求め、T/C(%)を計算した。その結果を第 6 表に示す。

第6表 WiDr マウス 固形腫瘍に対する抗腫瘍活性

化合物番号	投与量(mg/kg/日)	T/C(7日,%)
4	5.0	56
4	10.0	49

本発明により得られる化合物は、抗腫瘍剤として有用であり、そのままあるいは各種の投与形態で用いることができる。例えば、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を注射剤として用いる場合には、希釀剤としてこの分野に常用されているもの、例えば、生理食塩水、ブドウ糖注射液、乳糖注射液、マニット注射液等に溶解して用いるか、または日本薬局方に基づいた凍結乾燥注射剤もしくは塩化ナトリウム等と混合した粉末注射剤として用いてもよい。また、これらの注射剤にポリエチレングリコール、HCO-60(界面活性剤；日光ケミカル社製)等の補助剤、エタノールおよび/またはリポソーム、シクロデキストリン等担体を加えてもよい。これらの注射剤は、通常、静脈内投与に供せられるが、動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与も可能である。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩と適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を常法により混合成形して錠剤、粒剤、粉剤、シロップ剤等とすることにより経口剤として用いることもできる。また、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩と常用される担体とを常法により混合成形して坐剤とし直腸投与も可能である。さらには、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩と常用される担体とを常法により混合して点鼻剤、点眼剤、局所用クリーム等とすることにより経皮剤として用いることもできる。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、経口的または軟膏、注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日あたり、0.01~1000mg/60kg、好ましくは0.01~100mg/60kgを週1回または3週間に1回の間隔で投与するのが好ましい。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下の実施例および参考例で示される各化合物の物理化学的データは次の機器類によって測定した。

MS	日本電子	HX/HX110A
<sup>1</sup> H NMR	ブルーカー	DMX500(500MHz)
	日本電子	$\alpha$ 400(400MHz)
	日本電子	Lambda300(300MHz)
IR	日本分光	IR-810

以下の実施例および参考例において、化合物の物理データ中、「FABMS」は「FAB」法によるマススペクトルを、「HRFABMS」は「FAB」法による高分解能マススペクトルを示し、「calculated」は分子式に基づく理論値を、「found」は実測値を意味する。「ODS」はオクタデシル化シリカゲルを表す。

また以下の実施例および参考例において、通常の後処理とは下記の反応後処理を表す。

各工程の反応終了後、必要に応じて反応液に水、酸、緩衝液等を加え、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロエタン等の非水溶性溶媒で抽出する。抽出液は水、食塩水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。

### 実施例 1 化合物 1 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(10 mg, 0.021 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(0.20 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.0050 mL, 0.080 mmol)および炭酸カリウム(5.0 mg, 0.036 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~100/1で溶出)で精製し、化合物 1(9.5 mg, 収率 92%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 8.99(br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57(br s, 1H), 5.36(br d, J=7.1 Hz, 1H), 4.91(ddd, J=4.4, 4.6, 8.0 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.7 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.56(dd, J=4.6, 7.3 Hz, 1H), 2.51(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.39-1.48(m, 12H), 1.34(m, 1H),

1.15(m, 1H), 1.08(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.68-0.83(m, 2H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 484(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=483

### 実施例 2 化合物 2 の合成

化合物 1(2.5 mg, 0.051 mmol)をジクロロメタン(0.20 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.05 mL, 0.67 mmol)を加え、25°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODS カラムクロマトグラフィー(水／メタノール=0／100～100／0で溶出)で精製し、化合物 2(2.0 mg, 収率 80%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)δ ppm: 9.67(d, J=9.3 Hz, 1H), 6.74(br s, 1H), 4.89(m, 1H), 4.67(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.20(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.55(dd, J=4.7, 7.6 Hz, 1H), 2.54(br s, 1H), 2.46(br d, J=14.9 Hz, 1H), 1.99(m, 1H), 1.57-1.68(m, 5H), 1.33(m, 1H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.79(m, 1H), 0.70(m, 1H), 0.63(m, 1H)

FABMS m/z: 384(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=383

### 実施例 3 化合物 3 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(9.6 mg, 0.021 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.24 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.011 mL, 0.092 mmol)および炭酸カリウム(6.0 mg, 0.043 mmol)を加え、25°Cで1.5時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1で展開)で精製し、化合物 3(4.6 mg, 収率 40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)δ ppm: 9.04(br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.52(br s, 1H), 5.36(br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.96(m, 1H), 4.60(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.74(dd, J=4.6, 7.4 Hz, 1H), 2.49(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.13(m, 1H), 1.06(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94(d, J=7.4 Hz, 3H), 0.83(m, 1H), 0.73(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 560(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=559

#### 実施例 4 化合物 4 の合成

実施例 3 で得られる化合物 3(5.4 mg, 0.096 mmol)をジクロロメタン(0.54 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.12 mL, 1.6 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODS カラムクロマトグラフィー(水／アセトニトリル=100／0～0／100 で溶出)で精製し、化合物 4(5.6 mg, 収率 100%)を得た。  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.59(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.71(br s, 1H), 5.14(s, 2H), 4.92(m, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.43(dd, J=4.6, 7.4 Hz, 1H), 2.52(m, 1H), 2.46(br d, J=15.6 Hz, 1H), 1.96(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.53(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.11(m, 1H), 1.03(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(d, J=7.5 Hz, 3H), 0.91(m, 1H), 0.73(m, 1H), 0.59(m, 1H)  
FABMS m/z: 460(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=459

#### 実施例 5 化合物 5 の合成

実施例 3 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(32 mg, 0.069 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.2 mL)、2-(ブロモメチル)ナフタレン(69 mg, 0.031 mmol)および炭酸カリウム(20 mg, 12 mmol)から化合物 5(29 mg, 収率 69%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.12(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.77-7.88(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.42(dd, J=1.7, 8.4 Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.39(br d, J=8.1 Hz, 1H), 5.34(d, J=13.0 Hz, 1H), 5.29(d, J=13.0 Hz, 1H), 4.99(ddd, J=4.2, 4.4, 8.6 Hz, 1H), 4.58(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.39(dd, J=4.6, 7.4 Hz, 1H), 2.43-2.56(m, 2H), 1.73-1.97(m, 2H), 1.54(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.26(m, 1H), 1.00(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.60-0.87(m, 2H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z: 610(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=609

HRFABMS calculated for C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 610.3128 found 610.3129

#### 実施例 6 化合物 6 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 5 で得られる化合物 5(12 mg, 0.020 mmol)、ジクロロメタン(1.2 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.24 mL, 3.1 mmol)から化合物

6(10 mg, 収率 99%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.59(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70-7.91(m, 4H), 7.43-7.56(m, 2H), 7.38(dd, J=1.4, 8.4 Hz, 1H), 6.77(br s, 1H), 5.31(d, J=12.5 Hz, 1H), 5.26(d, J=14.7 Hz, 1H), 4.94(m, 1H), 4.59(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 3.34(dd, J=4.4, 7.3 Hz, 1H), 2.38-2.60(m, 2H), 1.82(m, 1H), 1.40-1.65(m, 2H), 1.27(d, J=9.0 Hz, 3H), 1.18(m, 1H), 0.95(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.84(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.50-0.74(m, 2H)

FABMS m/z: 510(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=509

HRFABMS calculated for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 510.2605 found 510.2624

#### 実施例 7 化合物 7 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(49 mg, 0.10 mmol)をアセトニトリル(4.9 mL)に溶解し、9-(クロロメチル)アントラセン(0.12 g, 0.52 mmol)および炭酸カリウム(29 mg, 0.21 mmol)を加え、25°Cで 7.5 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1 で展開)で精製し、粗精製物(24 mg)を得た。これをさらに分取用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(ODS カラム, アセトニトリル／水=80／20 で溶出)で精製し、化合物 7(16 mg, 収率 23%)を得た。

IR(KBr): 3244, 2970, 2930, 1836, 1708, 1656, 1529, 1492, 1451, 1383, 1366, 1246, 1167, 1098, 958, 913, 886, 734 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.02(br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.28(d, J=8.8 Hz, 2H), 8.02(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.46-7.59(m, 4H), 6.40(br s, 1H), 6.23(d, J=12.4 Hz, 1H), 6.13(d, J=12.7 Hz, 1H), 5.31(br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.93(ddd, J=4.1, 4.7, 8.8 Hz, 1H), 4.45(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 2.86(dd, J=5.1, 5.9 Hz, 1H), 2.32-2.43(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.22-1.45(m, 2H), 1.13(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.81(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.57(m, 1H), 0.41-0.49(m, 2H)

FABMS m/z: 660(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=659

HRFABMS calculated for  $C_{37}H_{46}N_3O_8(M+H)^+$  660.3285 found 660.3281

### 実施例 8 化合物 8 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(49 mg, 0.11 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(4.9 mL)に溶解し、3-フルオロベンジルブロミド(0.065 mL, 0.53 mmol)および炭酸カリウム(29 mg, 0.21 mmol)を加え、25°Cで1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、化合物8(48 mg, 収率 78%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.17(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 6.98-7.16(m, 3H), 6.75(br s, 1H), 5.39(br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.98(ddd, J=4.6, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.50(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.50(m, 2H), 1.86-2.07(m, 2H), 1.63(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.39(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.05(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91(m, 3H), 0.78(m, 1H), 0.68(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 578(M+H)<sup>+</sup> calculated for  $C_{29}H_{40}N_3O_8F=577$

HRFABMS calculated for  $C_{29}H_{41}N_3O_8F(M+H)^+$  578.2878 found 578.2886

### 実施例 9 化合物 9 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(50 mg, 0.11 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)に溶解し、アリルブロミド(0.041 mL, 0.47 mmol)および炭酸カリウム(31 mg, 0.22 mmol)を加え、25°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2で溶出)で精製し、粗精製物(41 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=55/45で溶出)で精製し、化合物9(35 mg, 収率 63%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.10(br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.70(br s, 1H), 5.89(ddd, J=5.7, 10.7, 16.2 Hz, 1H), 5.40(br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.32(dd, J=1.4, 17.2 Hz, 1H), 5.23(dd, J=1.3, 10.4 Hz, 1H), 4.94(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.63(m, 3H), 4.40(m, 1H), 3.54(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.43-2.56(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.24-1.39(m, 5H), 1.08(d, J=6.1 Hz,

3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.68-0.85(m, 2H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 510(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=509

HRFABMS calculated for C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 510.2815 found 510.2833

#### 実施例 10 化合物 10 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 9 で得られる化合物 9(18 mg, 0.035 mmol)、ジクロロメタン(1.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.35 mL, 4.6 mmol)から化合物 10(18 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.67(br d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90(br s, 1H), 5.88(ddd, J=5.5, 10.5, 17.1 Hz, 1H), 5.32(dd, J=1.3, 17.1 Hz, 1H), 5.23(dd, J=1.3, 10.5 Hz, 1H), 4.89(m, 1H), 4.68(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.8 Hz, 2H), 4.18(m, 1H), 3.52(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.58(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.23-1.49(m, 2H), 1.07(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 410(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=409

HRFABMS calculated for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 410.2291 found 410.2304

#### 実施例 11 化合物 11 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(50 mg, 0.11 mmol)をジクロロメタン(5.0 mL)に溶解し、n-ブチルアルコール(0.015 mL, 0.16 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(25 mg, 0.21 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(2.6 mg, 0.021 mmol)を加え、25°Cで1.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2 で溶出)で精製し、粗精製物(31 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=60/40 で溶出)で精製し、化合物 11(9.3 mg, 収率 9.8%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.02(br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.61(br s, 1H), 5.40(br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.12(d, J=6.2 Hz, 2H), 3.55(m, 1H), 2.41-2.54(m, 3H), 2.00(m, 1H), 1.55-

1.75(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.42(d,  $J=7.4$  Hz, 3H), 1.23-1.40(m, 5H), 1.09(d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 0.84-1.00(m, 8H), 0.61(m, 1H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z: 526(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=525

HRFABMS calculated for C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 526.3128 found 526.3118

### 実施例 12 化合物 12 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 11 で得られる化合物 11(25 mg, 0.048 mmol)、ジクロロメタン(2.5 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.51 mL, 6.6 mmol)から化合物 12(27 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.60(br d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 6.86(br s, 1H), 4.86(m, 1H), 4.69(d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 4.18(m, 1H), 4.12(t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.53(dd,  $J=4.6, 7.7$  Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.41(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.55-1.71(m, 5H), 1.24-1.44(m, 4H), 1.14(m, 1H), 0.95(t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 0.92(t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 0.67-0.84(m, 5H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 426(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=425

HRFABMS calculated for C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 426.2605 found 426.2624

### 実施例 13 化合物 13 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(30 mg, 0.064 mmol)をジクロロメタン(0.90 mL)およびシクロヘキサン(1.8 mL)に溶解し、tert-ブチル 2,2,2 トリクロロアセトイミデート(0.11 mL, 0.064 mmol)およびボロントリフルオリドジエチルエーテート(0.0079 mL, 0.064 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=3/2 で溶出)で精製し、粗精製物(20 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル／水=60/40 で溶出)で精製し、化合物 13(18 mg, 収率 54%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 8.88(br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.42(br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.78(m, 1H), 4.63(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 3.52(dd,  $J=4.6, 7.5$  Hz, 1H), 2.38-2.53(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.61-1.75(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.39-1.44(m, 12H), 1.33(m, 1H), 1.08(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.96(t,

$J=7.3$  Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 526(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=525

HRFABMS calculated for C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 526.3128 found 526.3098

#### 実施例 14 化合物 14 の合成

実施例 11 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(47 mg, 0.099 mmol)、ジクロロメタン(4.7 mL)、シクロヘキシルメタノール(0.024 mL, 0.20 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(41 mg, 0.20 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(47 mg, 0.40 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(4.8 mg, 0.040 mmol)から化合物 14(15 mg, 収率 26%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.02(d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.40(br d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 4.62(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.93(d,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.54(dd,  $J=4.6$ , 7.7 Hz, 1H), 2.41-2.54(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.55-1.77(m, 7H), 1.39-1.45(m, 12H), 1.15-1.38(m, 7H), 1.08(d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.96(t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 566(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=565

HRFABMS calculated for C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 566.3442 found 566.3453

#### 実施例 15 化合物 15 の合成

実施例 11 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(49 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(4.9 mL)、2-(トリメチルシリル)エタノール(0.015 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(25 mg, 0.21 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(2.6 mg, 0.021 mmol)から化合物 15(15 mg, 収率 25%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 8.98(br d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.62(br s, 1H), 5.39(br d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.85(ddd,  $J=4.3$ , 4.5, 8.8 Hz, 1H), 4.62(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 4.12-4.37(m, 2H), 3.55(dd,  $J=4.6$ , 7.5 Hz, 1H), 2.38-2.54(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.58-1.75(m, 2H), 1.38-1.47(m, 12H), 1.33(m, 1H), 1.08(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.98(t,  $J=8.7$  Hz, 2H), 0.95(t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 0.71-0.86(m, 2H),

0.60(m, 1H), 0.04(s, 9H)

FABMS m/z: 570(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>27</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si=569

HRFABMS calculated for C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si(M+H)<sup>+</sup> 570.3211 found 570.3216

### 実施例 16 化合物 16 の合成

実施例 9 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(43 mg, 0.091 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.3 mL)、2-ヨードエタノール(0.035 mL, 0.46 mmol)および炭酸カリウム(25 mg, 0.18 mmol)から化合物 16(24 mg, 収率 51%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, J=8.6 Hz, 1H), 6.80(br s, 1H), 5.33(br d, J=7.8 Hz, 1H), 4.96(ddd, J=4.0, 4.6, 8.6 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.40(ddd, J=2.9, 6.6, 11.4 Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 4.12(ddd, J=2.9, 5.5, 11.7 Hz, 1H), 3.68-3.86(m, 2H), 3.62(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.48(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.39-1.48(m, 12H), 1.23-1.37(m, 2H), 1.09(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.71(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 514(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>=513

HRFABMS calculated for C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>(M+H)<sup>+</sup> 514.2764 found 514.2767

### 実施例 17 化合物 17 の合成

実施例 9 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(51 mg, 0.11 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5.1 mL)、プロモメチルメチルエーテル(0.044 mL, 0.54 mmol)および炭酸カリウム(30 mg, 0.22 mmol)から化合物 17(15 mg, 収率 27%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.12(br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.65(br s, 1H), 5.38(br d, J=7.5 Hz, 1H), 5.30(d, J=5.9 Hz, 1H), 5.24(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.95(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.40(m, 1H), 3.55(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.45-2.58(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.58-1.77(m, 2H), 1.40-1.48(m, 12H), 1.32(m, 1H), 1.07(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.74-0.85(m, 2H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 514(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>=513

HRFABMS calculated for  $C_{24}H_{40}N_3O_9(M+H)^+$  514.2765 found 514.2759

### 実施例 18 化合物 18 の合成

実施例 9 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(46 mg, 0.098 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.6 mL)、2-ブロモアセトフェノン(98 mg, 0.49 mmol)および炭酸カリウム(27 mg, 0.20 mmol)から化合物 18(28 mg, 収率 49%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.46(br d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.87(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.50(m, 2H), 6.67(br s, 1H), 5.43(br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 5.09(m, 1H), 4.62(d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 4.47(m, 1H), 3.66(dd,  $J=4.6, 7.7$  Hz, 1H), 2.56-2.74(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.55(m, 1H), 1.38-1.47(m, 12H), 1.19(m, 1H), 0.99(d,  $J=6.7$  Hz, 3H), 0.85-0.96(m, 2H), 0.79(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.65(m, 1H)

FABMS m/z: 588(M+H)<sup>+</sup> calculated for  $C_{30}H_{41}N_3O_9=587$

### 実施例 19 化合物 19 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(52 mg, 0.11 mmol)をジクロロメタン(5.2 mL)に溶解し、ベンジルアミン(0.012 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(23 mg, 0.11 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(26 mg, 0.22 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3 で溶出)で精製し、粗精製物(67 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=50/50 で溶出)で精製し、化合物 19(31 mg, 収率 50%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.14(br d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 7.18-7.45(m, 5H), 6.90(m, 1H), 6.77(br s, 1H), 5.29(br d,  $J=6.7$  Hz, 1H), 4.83(m, 1H), 4.56(d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 4.50(dd,  $J=4.6, 14.9$  Hz, 1H), 4.36(dd,  $J=5.5, 15.0$  Hz, 1H), 4.31(m, 1H), 3.33(dd,  $J=4.6, 7.5$  Hz, 1H), 2.61(m, 1H), 2.41(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.57(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.34(d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 1.01(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.90(d,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 559(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=558

HRFABMS calculated for C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 559.3132 found 559.3149

### 実施例 20 化合物 20 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 19 で得られる化合物 19(18 mg, 0.033 mmol)、ジクロロメタン(1.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.36 mL, 4.7 mmol)から化合物 20(16 mg, 収率 85%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.51(br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.38(m, 6H), 7.02(br s, 1H), 4.74(m, 1H), 4.58(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.37-4.43(m, 2H), 4.17(m, 1H), 3.40(dd, J=4.6, 7.9 Hz, 1H), 2.43(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.44-1.63(m, 5H), 1.28(m, 1H), 0.98(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90(m, 1H), 0.89(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.75(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z: 459(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>=458

### 実施例 21 化合物 21 の合成

実施例 19 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(49 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(4.9 mL)、1-ナフタレンメチルアミン(0.015 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(25 mg, 0.21 mmol)から化合物 21(38 mg, 収率 60%)を得た。

IR(KBr): 3272, 3054, 2974, 2936, 1835, 1650, 1513, 1454, 1367, 1249, 1166, 1100, 1021, 914, 887, 778, 668 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.07(br s, 1H), 7.97(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.40(m, 2H), 6.84(br s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.25(br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.04(dd, J=6.5, 14.7 Hz, 1H), 4.82(m, 1H), 4.74(dd, J=4.8, 14.5 Hz, 1H), 4.36(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.24-1.37(m, 2H), 1.20(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.90(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.78-0.85(m, 4H), 0.73(m, 1H), 0.55(m, 1H)

FABMS m/z: 609(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=608

HRFABMS calculated for  $C_{33}H_{45}N_4O_7(M+H)^+$  609.3288 found 609.3306

### 実施例 22 化合物 22 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 21 で得られる化合物 21(28 mg, 0.046 mmol)、ジクロロメタン(2.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.57 mL, 7.3 mmol)から化合物 22(25 mg, 収率 86%)を得た。

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.45(br d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.76-7.90(m, 2H), 7.71(m, 1H), 7.37-7.47(m, 2H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.23(m, 1H), 6.90(br s, 1H), 4.62-4.85(m, 3H), 4.41(d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.06(dd,  $J=4.4$ , 7.3 Hz, 1H), 2.18-2.35(m, 2H), 1.77(m, 1H), 1.23-1.48(m, 5H), 1.11(m, 1H), 0.93(m, 1H), 0.88(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.80(t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.66(m, 1H), 0.45(m, 1H)

FABMS  $m/z$ : 509( $M+H$ )<sup>+</sup> calculated for  $C_{28}H_{36}N_4O_5$ =508

HRFABMS calculated for  $C_{28}H_{37}N_4O_5(M+H)^+$  509.2764 found 509.2780

### 実施例 23 化合物 23 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(30 mg, 0.063 mmol)をジクロロメタン(3.0 mL)に溶解し、フェニルヒドラジン(0.0062 mL, 0.063 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.063 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(15 mg, 0.13 mmol)を加え、25°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で展開)で精製し、粗精製物(25 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=50/50で溶出)で精製し、化合物 23(22 mg, 収率 62%)を得た。

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.19(br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 8.52(br s, 1H), 7.14-7.23(m, 2H), 6.74-6.91(m, 4H), 6.16(br d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 5.32(br d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 4.62(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 3.55(dd,  $J=4.6$ , 7.9 Hz, 1H), 2.44-2.58(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.40-1.46(m, 12H), 1.26(m, 1H), 1.03(d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.90(t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.70(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 560(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>=559

HRFABMS calculated for C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 560.3084 found 560.3094

#### 実施例 24 化合物 24 の合成

実施例 19 と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(21 mg, 0.044 mmol)、ジクロロメタン(2.1 mL)、n-ブチルアミン(0.0044 mL, 0.044 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(9.1 mg, 0.044 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(10 mg, 0.088 mmol)から化合物 24(21 mg, 収率 89%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.10(br d, J=7.1 Hz, 1H), 6.81(br s, 1H), 6.48(m, 1H), 5.32(br d, J=6.2 Hz, 1H), 4.75(m, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.52(dd, J=4.4, 7.7 Hz, 1H), 3.22(dd, J=7.0, 12.8 Hz, 1H), 3.21(dd, J=6.6, 12.3 Hz, 1H), 2.58(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.39-1.55(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.41(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.23-1.39(m, 5H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84-1.01(m, 7H), 0.80(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 525(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=524

HRFABMS calculated for C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 525.3288 found 525.3268

#### 実施例 25 化合物 25 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 24 で得られる化合物 24(24 mg, 0.046 mmol)、ジクロロメタン(2.4 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.48 mL, 6.3 mmol)から化合物 25(23 mg, 収率 92%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>CN, 300MHz) δ ppm: 9.10(m, 1H), 7.50(s, 1H), 6.70(br s, 1H), 4.70(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.65(dd, J=4.4, 8.2 Hz, 1H), 3.07-3.20(m, 3H), 2.49(m, 1H), 2.26(m, 1H), 1.85-1.98(m, 6H), 1.52(m, 2H), 1.23-1.46(m, 4H), 1.01(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.79-0.96(m, 6H), 0.54(m, 1H)

FABMS m/z: 425(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>=424

HRFABMS calculated for C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>(M+H)<sup>+</sup> 425.2782 found 425.2764

#### 実施例 26 化合物 26 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(40 mg, 0.085 mmol)をジクロロメタン(4.0 mL)に溶解し、モルフ

オリン(0.0074 mL, 0.085 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(18 mg, 0.085 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(20 mg, 0.17 mmol)を加え、25°Cで2.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/5~1/10で溶出)で精製し、化合物26(12 mg, 収率 26%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 8.53(br d, J=7.1 Hz, 1H), 6.65(br s, 1H), 5.33(br d, J=7.1 Hz, 1H), 5.07(ddd, J=4.4, 4.6, 9.0 Hz, 1H), 4.61(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 3.40-3.77(m, 9H), 2.50(m, 1H), 1.90-2.09(m, 2H), 1.61-1.82(m, 2H), 1.43(m, 9H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.31(m, 1H), 1.09(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.61(m, 1H)  
FABMS m/z: 539(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>=538

HRFABMS calculated for C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 539.3081 found 539.3067

### 実施例 27 化合物 27 の合成

実施例 19と同様に、UCK14A<sub>2</sub>(46 mg, 0.098 mmol)、ジクロロメタン(4.6 mL)、L-アラニンベンジルエステル(21 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(24 mg, 0.12 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(27 mg, 0.23 mmol)から化合物 27(20 mg, 収率 32%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.00(br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 5H), 7.20(m, 1H), 6.67(br s, 1H), 5.30(br d, J=7.0 Hz, 1H), 5.18(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.13(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.87(m, 1H), 4.61(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.48(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.46-2.59(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.58-1.72(m, 2H), 1.40-1.48(m, 12H), 1.38(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.05(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.98(m, 1H), 0.92(d, J=7.3 Hz, 3H), 0.76(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z: 631(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>=630

HRFABMS calculated for C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>(M+H)<sup>+</sup> 631.3344 found 631.3358

### 実施例 28 化合物 28 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)をテトラヒドロフラン(1.0 mL)および水(1.0 mL)に溶解し、ベンジルクロロホルメート(20 mg, 0.14 mmol)および炭酸水素ナトリウム(12 mg, 0.14 mmol)を加え、0°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1 で溶出)で精製し、化合物 28(20 mg, 収率 95%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.13(br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.23-7.42(m, 10H), 6.58(br s, 1H), 5.68(br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 5.09(s, 2H), 4.97(m, 1H), 4.60(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.47(m, 1H), 3.45(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.54-1.72(m, 2H), 1.41(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.04(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.72(m, 1H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z: 594(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=593

### 実施例 29 化合物 29 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(40 mg, 0.070 mmol)をテトラヒドロフラン(2.0 mL)および水(2.0 mL)に溶解し、4-ブロモベンジルクロロホルメート(120 mg, 0.35 mmol)および炭酸水素ナトリウム(29 mg, 0.35 mmol)を加え、0°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=1／1 で溶出)で精製し、化合物 29(39 mg, 収率 83%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.13(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.29-7.37(m, 5H), 7.17-7.24(m, 2H), 6.59(br s, 1H), 5.72(br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 5.02(s, 2H), 4.96(m, 1H), 4.60(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.44(m, 1H), 3.45(dd, J=4.5, 7.5 Hz, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.40(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.04(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.93(m, 1H), 0.53-0.68(m, 2H)

FABMS m/z: 672(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub><sup>79</sup>Br=671

### 実施例 30 化合物 30 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)を N,N-ジメチルホルムア

ミド(2.0 mL)に溶解し、ベンジルイソシアネート(0.017 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(9.7 mL, 0.070 mmol)を加え、0°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で溶出)で精製し、化合物30(19 mg, 収率 92%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.12(br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.14-7.40(m, 10H), 6.65(br s, 1H), 5.98(m, 1H), 5.55(m, 1H), 5.15(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.09(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.74(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.58(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.32(d, J=5.5 Hz, 2H), 3.46(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.49(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.19-1.35(m, 2H), 1.03(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.90(m, 1H), 0.69(m, 1H), 0.50(m, 1H)  
FABMS m/z: 593(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=592

### 実施例 31 化合物 31 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、イソプロピルイソシアネート(0.014 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0097 mL, 0.070 mmol)から化合物 31(16 mg, 収率 86%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.00(br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33(s, 5H), 6.73(br s, 1H), 5.51(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.92(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.57(dq, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.81(dq, J=6.2, 12.8 Hz, 1H), 3.51(dd, J=4.6, 7.0 Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.40(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.36(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.02-1.15(m, 9H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.74(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 545(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=544

### 実施例 32 化合物 32 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、ベンジルイソチオシアネート(0.019 mL, 0.14

mmol)およびトリエチルアミン(0.0097 mL, 0.070 mmol)から化合物 32(16 mg, 収率 75%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.57(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.63(br s, 1H), 7.29-7.38(m, 10H), 6.58(br s, 1H), 6.55(br s, 1H), 5.13(s, 2H), 5.07(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.51(d, J=14.7 Hz, 1H), 4.49(d, J=14.8 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.53(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.43(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.05(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.55-0.78(m, 2H), 0.48(m, 1H)

FABMS m/z: 609(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S=608

### 実施例 33 化合物 33 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.034 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、無水安息香酸(31 mg, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0095 mL, 0.068 mmol)から化合物 33(20 mg, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.35(br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.30-7.52(m, 8H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.18(br d, J=7.4 Hz, 1H), 6.70(br s, 1H), 5.18(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.5, 7.5 Hz, 1H), 2.47-2.58(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.52(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.22-1.38(m, 2H), 1.06(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.75(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 564(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>=563

### 実施例 34 化合物 34 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)をギ酸(2.0 mL)に溶解し、無水酢酸(0.67 mL, 7.1 mmol)を加え、40°Cで 2 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/5 で溶出)で精製し、化合物 34(15 mg, 収率 88%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.22(br d, J=9.4 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.34(s, 5H), 6.60-6.69(m, 2H), 5.16(s, 2H), 4.97(dd, J=4.4, 4.6, 9.0 Hz, 1H),

4.74(dq,  $J=7.0, 7.0$  Hz, 1H), 4.64(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 3.37(dd,  $J=4.4, 7.5$  Hz, 1H), 2.45-2.56(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.44(d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.35(m, 1H), 1.07(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.96(t,  $J=7.4$  Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 488(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>=487

### 実施例 35 化合物 35 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、無水酢酸(0.013 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0098 mL, 0.070 mmol)から化合物 35(18 mg, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.14(br d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.34(m, 5H), 6.68(br s, 1H), 6.47(br d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.97(m, 1H), 4.63(m, 1H), 4.62(d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 3.48(dd,  $J=4.4, 7.3$  Hz, 1H), 2.45-2.54(m, 2H), 1.98(s, 3H), 1.96(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.40(d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.23-1.48(m, 2H), 1.07(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.95(t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.74(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 502(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>=501

### 実施例 36 化合物 36 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(25 mg, 0.044 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)に溶解し、2-ピラジンカルボン酸(11 mg, 0.087 mmol)、塩酸・1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロビル) カルボジイミド(17 mg, 0.087 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(20 mg, 0.17 mmol)を加え、0°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3 で溶出)で精製し、化合物 36(18 mg, 収率 71%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.38(br d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 9.35(d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.73(d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 8.55(dd,  $J=1.6, 2.5$  Hz, 1H), 8.51(br d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.35(s, 5H), 6.64(br s, 1H), 5.80(s, 2H), 5.01(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.65(d,

J=4.6 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.6, 7.6 Hz, 1H), 2.48-2.57(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.59-1.73(m, 2H), 1.55(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.34(m, 1H), 1.08(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.76(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 565(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>=564

### 実施例 37 化合物 37 の合成

実施例 36 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(25 mg, 0.044 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)、3-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピオン酸(11 mg, 0.087 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(17 mg, 0.087 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(20 mg, 0.17 mmol)から化合物 37(16 mg, 収率 56%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.27(br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.47(br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.61(br s, 1H), 5.15(s, 2H), 5.01(m, 1H), 4.66(m, 1H), 4.64(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.56(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.45-2.57(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.45(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91-0.98(m, 12H), 0.73(m, 1H), 0.65(m, 1H), 0.58(m, 1H), 0.04(s, 6H)

FABMS m/z: 632(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si=631

### 実施例 38 化合物 38 の合成

実施例 37 で得られる化合物 37(24 mg, 0.038 mmol)をテトラヒドロフラン(2.4 mL)に溶解し、1M フッ化テラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(0.075 mL, 0.075 mmol)および酢酸(4.3 mg, 0.075 mmol)を加え、25°C で 2 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=15/1 で溶出)で精製し、粗精製物(15 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム、アセトニトリル/水=40/60 で溶出)で精製し、化合物 38(9.9 mg, 収率 49%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.02(br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.29-7.40(m, 5H), 7.13(br d, J=6.7 Hz, 1H), 6.66(br s, 1H), 5.19(d, J=11.9 Hz, 1H), 5.13(d,

$J=12.3$  Hz, 1H), 4.95(ddd,  $J=4.2, 4.2, 8.4$  Hz, 1H), 4.66(m, 1H), 4.62(d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 4.01-4.14(m, 2H), 3.55(br s, 1H), 3.49(dd,  $J=4.4, 7.4$  Hz, 1H), 2.42-2.58(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.53-1.72(m, 2H), 1.44(d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.31(m, 1H), 1.07(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.96(t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 0.75(m, 1H), 0.56-0.70(m, 1H)

FABMS m/z: 518(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=517

### 実施例 39 化合物 39 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、ベンゼンスルホニルクロリド(0.018 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0096 mL, 0.069 mmol)から化合物 39(17 mg, 収率 83%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 8.96(br d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.82-7.88(m, 2H), 7.38-7.55(m, 3H), 7.24-7.36(m, 5H), 6.59(br s, 1H), 5.80(br d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 5.50-5.68(m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.62(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 3.47(dd,  $J=4.4, 7.6$  Hz, 1H), 2.39(m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.56-1.72(m, 2H), 1.34(d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.07(d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 0.95(t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.45-0.58(m, 2H)

FABMS m/z: 600(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S=599

### 実施例 40 化合物 40 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(15 mg, 0.026 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)、メタンスルホニルクロリド(0.0081 mL, 0.10 mmol)およびトリエチルアミン(0.0073 mL, 0.052 mmol)から化合物 40(13 mg, 収率 95%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 9.18(d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.34(m, 5H), 6.68(br s, 1H), 5.51(br d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 5.17(m, 2H), 4.97(m, 1H), 4.63(d,  $J=4.6$  Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.48(dd,  $J=4.6, 7.5$  Hz, 1H), 2.92(s, 3H), 2.44-2.60(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.57-1.72(m, 2H), 1.45(d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.33(m,

1H), 1.09(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.6 Hz, 3H), 0.78(m, 1H), 0.54-0.66(m, 2H)

FABMS m/z: 538(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S=537

#### 実施例 41 化合物 41 の合成

実施例 30 と同様に、実施例 4 で得られる 化合物 4(15 mg, 0.026 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)、ジフェニルホスフィニッククロリド(0.0985 mL, 0.052 mmol)およびトリエチルアミン(0.014 mL, 0.10 mmol)から化合物 41(7.1 mg, 収率 42%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)δ ppm: 8.97(br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.80-7.96(m, 4H), 7.39-7.55(m, 11H), 6.71(br s, 1H), 5.16(s, 2H), 4.92(ddd, J=4.0, 4.6, 8.6 Hz, 1H), 4.33(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.86-4.04(m, 2H), 3.34(dd, J=4.6, 7.3 Hz, 1H), 2.37-2.48(m, 2H), 1.86(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.44(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.17-1.30(m, 2H), 0.94(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.66-0.74(m, 2H), 0.58(m, 1H)

FABMS m/z: 660(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>=659

#### 実施例 42 化合物 42 の合成

実施例 28 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(20 mg, 0.035 mmol)、テトラヒドロフラン(1.0 mL)、水(1.0 mL)、N-カルベトキシフタルイミド(45 mg, 0.21 mmol)および炭酸水素ナトリウム(17 mg, 0.21 mmol)から化合物 42(22 mg, 収率 100%)を得た。

IR(KBr): 3254, 2930, 1836, 1773, 1714, 1660, 1535, 1456, 1386, 1194, 1153, 1088, 1019, 913, 883, 722, 698, 669 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)δ ppm: 8.95(br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.82-7.89(m, 2H), 7.70-7.77(m, 2H), 7.28-7.39(m, 5H), 6.37(br s, 1H), 5.16(m, 1H), 5.12(d, J=2.2 Hz, 2H), 5.07(q, J=2.2 Hz, 1H), 3.69(d, J=4.6 Hz, 1H), 3.25(dd, J=4.6, 7.6 Hz, 1H), 2.50(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.72(d, J=7.9 Hz, 3H), 1.45(m, 1H), 1.14-1.34(m, 2H), 0.91(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.88(t,

*J*=7.6 Hz, 3H), 0.50(m, 2H)

FABMS m/z: 590(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=589

#### 実施例 43 化合物 43 の合成

実施例 8 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(13 mg, 0.022 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.3 mL)、ベンジルブロミド(0.010 mL, 0.088 mmol)および炭酸カリウム(6.1 mg, 0.044 mmol)から化合物 43(7.2 mg, 収率 51%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 8.44(br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.20-7.44(m, 15H), 6.45(br s, 1H), 5.22(d, *J*=12.3 Hz, 1H), 5.17(d, *J*=12.3 Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.42(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.78(d, *J*=14.0 Hz, 2H), 3.55(d, *J*=14.1 Hz, 2H), 3.45(dd, *J*=4.2, 7.3 Hz, 1H), 2.36(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.54-1.68(m, 2H), 1.32(d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 1.02(d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.92(t, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.54-0.66(m, 3H)

FABMS m/z: 640(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=639

#### 実施例 44 化合物 44 の合成

実施例 4 で得られる化合物 4(3.1 mg, 0.055 mmol)をジメチルスルホキシド(0.31 mL)に溶解し、0.04M リン酸緩衝液(pH=7.2)(2.8 mL)を加え、37°Cで1日攪拌した。反応液に水を添加した後、ODS カラムクロマトグラフィー(水／アセトニトリル=100／0～0／100で溶出)で精製し、粗精製物(15 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC[ODS カラム, アセトニトリル／0.04M リン酸緩衝液(pH=6.5)=20／80で溶出]で精製し、化合物 44(2.4 mg, 収率 12%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>CN, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.58(m, 1H), 7.22(br s, 1H), 6.49(br s, 1H), 4.63(d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.03(dt, *J*=4.6, 10.3 Hz, 1H), 3.95(ddd, *J*=2.6, 7.0, 14.1 Hz, 1H), 3.65(dd, *J*=4.4, 7.8 Hz, 1H), 2.40(m, 1H), 1.90-2.08(m, 3H), 1.40(d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.01(d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.84-0.96(m, 5H), 0.80(m, 2H), 0.72(m, 1H)

FABMS m/z: 352(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>=351

### 実施例 45 化合物 45 の合成

実施例 9 と同様に参考例 7 で得られる化合物 G(10 mg, 0.022 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)、臭化ベンジル(0.012 mL, 0.098 mmol)および炭酸カリウム(6.3 mg, 0.046 mmol)から、化合物 45(18 mg, 収率 74%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.35(m, 5H), 6.71(br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.54

(m, 1H), 5.18(dd, J=12.2, 18.7 Hz, 2H), 5.10(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.57(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.17(m, 1H), 3.59(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 3.17-3.40(m, 2H), 1.84-2.06(m, 3H), 1.48-1.77(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.34(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.27(m, 2H), 1.08(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95(d, J=7.5 Hz, 3H)

FABMS m/z: 548(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=547

HRFABMS calculated for C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 548.2972 found 548.2993

### 実施例 46 化合物 46 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 45 で得られる化合物 45(9.2 mg, 0.017 mmol)、ジクロロメタン(0.82 mL)、トリフルオロ酢酸(0.18 mL, 2.4 mmol)から、化合物 46(9.0 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 8.71(br d, J=5.7 Hz, 1H), 8.47(m, 1H), 7.93(br s, 2H), 7.37(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.77(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.48(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.62(dd, J=4.2, 7.7 Hz, 1H), 3.08-3.43(m, 2H), 1.91(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.52(m, 2H), 1.30(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.24(m, 2H), 0.93(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85(d, J=7.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 448(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=447

HRFABMS calculated for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 448.2448 found 448.2438

### 実施例 47 化合物 47 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(23 mg, 0.14 mmol)をジクロロメタン(2.3 mL)に溶解し、N- $\alpha$ -(tert-ブチルオキシカルボニル)-L- $\alpha$ , $\beta$ -ジアミノプロピオニ酸ベンジルエステル(40 mg, 0.14 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイ

ミド(28 mg, 0.14 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(32 mg, 0.27 mmol)を加え、0°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、化合物47(30 mg, 収率 50%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.32-7.41(m, 5H), 6.81(m, 1H), 5.43(br d, J=6.2 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.52(m, 1H), 4.48(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.72-3.87(m, 2H), 3.53(m, 1H), 1.92-1.70(m, 3H), 1.42(s, 9H), 0.99(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.0 Hz, 3H)

FABMS m/z: 449(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=448

HRFABMS calculated for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 449.2288 found 449.2291

#### 実施例 48 化合物 48 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(16 mg, 0.095 mmol)をジクロロメタン(1.6 mL)に溶解し、N- $\alpha$ -(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-リジンベンジルエステル(32 mg, 0.095 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(20 mg, 0.095 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(22 mg, 0.19 mmol)を加え、0°Cで0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、粗精製物(24 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=55/45で溶出)で精製し、化合物 48(6.1 mg, 収率 34%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.33-7.39(m, 5H), 6.34(m, 1H), 5.21(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.13(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.05(br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.52(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.68(ddd, J=4.4, 7.4, 9.0 Hz, 1H), 3.31(m, 1H), 3.23(m, 1H), 1.74-1.93(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.23-1.73(m, 5H), 1.00(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 491(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=490

HRFABMS calculated for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 491.2757 found 491.2745

#### 実施例 49 化合物 49 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(14 mg, 0.080 mmol)、ジクロロメタン(1.4 mL)、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-リジンペニジルエステル(33 mg, 0.080 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(42 mg, 0.20 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(19 mg, 0.17 mmol)から化合物 49(24 mg, 収率 52%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.32-7.38(m, 5H), 6.77(br d, J=6.8 Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 5.20(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.20(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.13(m, 1H), 4.60(d, J=4.1 Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.27(m, 1H), 3.70(ddd, J=4.3, 7.0, 8.8 Hz, 1H), 3.35(m, 1H), 3.18(m, 1H), 1.46-1.94(m, 9H), 1.43(s, 9H), 1.34(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 562(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=561

HRFABMS calculated for C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 562.3128 found 562.3133

### 実施例 50 化合物 50 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 49 で得られる化合物 49(12 mg, 0.021 mmol)、ジクロロメタン(1.2 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.24 mL, 3.1 mmol)から化合物 50(8.5 mg, 収率 70%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.90(br d, J=5.6 Hz, 1H), 7.27-7.39(m, 5H), 7.12(m, 1H), 5.18(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.09(d, J=12.1 Hz, 1H), 4.58(d, J=4.3 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.70(ddd, J=4.2, 6.8, 8.6 Hz, 1H), 3.18-3.39(m, 2H), 1.66-1.94(m, 6H), 1.41-1.59(m, 4H), 1.24-1.39(m, 2H), 0.96(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 462(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=461

HRFABMS calculated for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 462.2604 found 462.2603

### 実施例 51 化合物 51 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(36 mg, 0.21 mmol)をジクロロメタン(3.6 mL)に溶解し、N- $\alpha$ -(tert-ブチルオキシカルボニル)- $\alpha$ , $\varepsilon$ -ジアミノペンタン(51 mg, 0.25 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(52 mg, 0.25 mmol)

および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(59 mg, 0.50 mmol)を加え、0°Cで 15 分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=2／1 で溶出)で精製し、化合物 51(25 mg, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 357(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=356

### 実施例 52 化合物 52 の合成

実施例 51 で得られる化合物 51(25 mg, 0.070 mmol)をジクロロメタン(2.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.50 mL, 6.6 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、ODS カラムクロマトグラフィー(水／アセトニトリル=100／0～水／アセトニトリル=0／100 で溶出)で精製し、化合物 52(32 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.99(br, 2H), 7.05(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.58(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.71(m, 1H), 3.19-3.39(m, 2H), 2.95(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.49-1.98(m, 6H), 1.22-1.48(m, 2H), 1.10(m, 1H), 0.97(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.0 Hz, 3H)

### 実施例 53 化合物 53 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(20 mg, 0.12 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)、N- $\alpha$ -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]- $\alpha$ , $\varepsilon$ -ジアミノペンタン(32 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(24 mg, 0.12 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(27 mg, 0.23 mmol)から化合物 53(26 mg, 収率 46%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 6.62(m, 1H), 6.41(br s, 1H), 5.12(m, 1H), 4.58(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.71(ddd, J=4.4, 7.0, 8.8 Hz, 1H), 3.38(dt, J=7.0, 13.6 Hz, 1H), 3.18-3.32(m, 3H), 1.77-1.94(m, 4H), 1.22-1.57(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.34(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 428(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=427

HRFABMS calculated for  $C_{21}H_{38}N_3O_6(M+H)^+$  428.2761 found 428.2760

#### 実施例 54 化合物 54 の合成

実施例 52 で得られる化合物 52(18 mg, 0.071 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(1.8 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-cis-3-ベンジルオキシ-L-プロリン(23 mg, 0.071 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(41 mg, 0.22 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(41 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン(0.0098 mL, 0.071 mmol)および 4-ジメチルアミノビリジン(26 mg, 0.21 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3 で溶出)で精製し、粗精製物(20 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム、アセトニトリル/水=75/25 で溶出)で精製し、化合物 54(22 mg, 収率 57%)を得た。

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.27-7.40(m, 5H), 6.43(br s, 1H), 5.92(m, 1H), 4.50-4.63(m, 2H), 4.57(d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.31(d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 3.69(ddd,  $J=4.2, 6.6, 7.6$  Hz, 1H), 3.50-3.64(m, 2H), 3.06-3.89(m, 4H), 2.08(m, 1H), 1.85-2.01(m, 3H), 1.20-1.54(m, 6H), 1.43(s, 9H), 0.99(d,  $J=6.2$  Hz, 3H), 0.96(d,  $J=6.2$  Hz, 3H), 0.89(m, 1H)

FABMS  $m/z$ : 560( $M+H$ )<sup>+</sup> calculated for  $C_{30}H_{45}N_3O_7$ =559

HRFABMS calculated for  $C_{30}H_{46}N_3O_7(M+H)^+$  560.3335 found 560.3354

#### 実施例 55 化合物 55 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(21 mg, 0.12 mmol)、ジクロロメタン(2.1 mL)、6-アミノカプロン酸ベンジルエステル(42 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(26 mg, 0.12 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(29 mg, 0.25 mmol)から化合物 55(19 mg, 収率 40%)を得た。

$^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.27-7.38(m, 5H), 6.40(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.52(d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 3.69(ddd,  $J=4.4, 6.9, 8.4$  Hz, 1H), 3.20-3.41(m,

2H), 2.37(t, J=7.3 Hz, 2H), 1.48-1.94(m, 6H), 1.29-1.42(m, 2H), 0.99(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.93(m, 1H)

FABMS m/z: 376(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>=375

HRFABMS calculated for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>5</sub>(M+H)<sup>+</sup> 376.2124 found 376.2127

### 実施例 56 化合物 56 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(19 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(1.9 mL)、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-リジノールペンゾエートエステル(45 mg, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(23 mg, 0.11 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物(26 mg, 0.22 mmol)から化合物 56(33 mg, 収率 53%)を得た

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.01-8.08(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 6.61(m, 1H), 6.53(m, 1H), 5.14(br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.22-4.42(m, 3H), 4.12(m, 1H), 3.71(ddd, J=4.4, 8.6, 8.6 Hz, 1H), 3.45(m, 1H), 3.22(m, 1H), 1.76-1.94(m, 4H), 1.48-1.71(m, 4H), 1.41(s, 9H), 1.30(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 0.99(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 562(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=561

HRFABMS calculated for C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 562.3129 found 562.3140

### 実施例 57 化合物 57 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(82 mg, 0.48 mmol)をテトラヒドロフラン(8.2 mL)に溶解し、N-ヒドロキシサクシンイミド(0.11 g, 0.95 mmol)および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.11 g, 0.52 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。さらに、N-α-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-オルニチン(0.33 g, 1.43 mmol)を加え、25°Cで 17 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製し、化合物 57(0.14 g, 収率 77%)を得た。

FABMS m/z: 387(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=386

### 実施例 58 化合物 58 の合成

実施例 9 と同様に、実施例 57 で得られる化合物 57(38 mg, 0.098 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.8 mL)、臭化ベンジル(0.052 mL, 0.44 mmol)および炭酸カリウム(28 mg, 0.21 mmol)から化合物 58(8.5 mg, 収率 18%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.33-7.40(m, 5H), 6.44(m, 1H), 5.21(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.10(m, 1H), 4.50(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 3.68(ddd, J=4.4, 7.1, 8.9 Hz, 1H), 3.19-3.41(m, 2H), 1.75-1.92(m, 4H), 1.47-1.73(m, 3H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 477(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=476

HRFABMS calculated for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 477.2601 found 477.2601

### 実施例 59 化合物 59 の合成

実施例 58 で得られる化合物 58(92 mg, 0.19 mmol)をジクロロメタン(9.2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.8 mL, 24 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、N,N-ジメチルホルムアミド(6.7 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン(73 mg, 0.39 mmol)、塩酸・1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド(74 mg, 0.39 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(45 mg, 0.39 mmol)を加え、0°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1 で溶出)で精製し、粗精製物(86 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=50/50 で溶出)で精製し、化合物 59(61 mg, 収率 57%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.43(br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.32(m, 5H), 6.65(m, 1H), 5.20(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.08(br s, 1H), 4.63(ddd, J=5.3, 7.5, 7.7 Hz, 1H), 4.52(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 3.70(ddd, J=4.4, 7.0, 9.0 Hz, 1H), 3.34(m, 1H), 3.25(m, 1H), 1.74-1.97(m, 4H),

1.68(m, 1H), 1.47-1.61(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.33(d, J=7.1 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 548(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=547

HRFABMS calculated for C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 548.2972 found 548.2989

#### 実施例 60 化合物 60 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 59 で得られる化合物 59(23 mg, 0.042 mmol)、ジクロロメタン(2.3 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.46 mL, 5.9 mmol)から化合物 60(22 mg, 収率 95%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.02(br s, 1H), 7.27-7.37(m, 5H), 7.24(br s, 1H), 5.17(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.08(d, J=12.1 Hz, 1H), 4.52(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.51(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.25(m, 2H), 1.36-1.98(m, 7H), 1.23-1.30(m, 3H), 0.94(d, J=6.1 Hz, 3H), 0.92(d, J=7.0 Hz, 3H)

FABMS m/z: 448(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=447

HRFABMS calculated for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 448.2447 found 448.2444

#### 実施例 61 化合物 61 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 72 で得られる化合物 72(33 mg, 0.19 mmol)、ジクロロメタン(3.3 mL)、N- $\alpha$ -(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-リジンベンジルエステル(64 mg, 0.19 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(39 mg, 0.19 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(45 mg, 0.38 mmol)から化合物 61(40 mg, 収率 43%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.32-7.39(m, 5H), 6.34(m, 1H), 5.21(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.05(br d, J=7.7 Hz, 1H), 4.52(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.69(ddd, J=4.4, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 3.30(m, 1H), 3.21(m, 1H), 1.74-1.92(m, 4H), 1.23-1.72(m, 5H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 491(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=490

HRFABMS calculated for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 491.2757 found 491.2747

### 実施例 62 化合物 62 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 61 で得られる化合物 61(40 mg, 0.072 mmol)、ジクロロメタン(4.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.80 mL, 10 mmol)から化合物 62(35 mg, 収率 84%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.29-7.38(m, 5H), 6.99(m, 1H), 5.22(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.15(d, J=12.1 Hz, 1H), 4.51(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.17-3.34(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.65-1.89(m, 2H), 1.23-1.59(m, 6H), 0.95(d, J=4.9 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 391(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=390

HRFABMS calculated for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(M+H)<sup>+</sup> 391.2233 found 391.2245

### 実施例 63 化合物 63 の合成

実施例 48 と同様に、実施例 72 で得られる化合物 72(34 mg, 0.20 mmol)、ジクロロメタン(3.4 mL)、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-リジンベンジルエステル(81 mg, 0.20 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(41 mg, 0.20 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(47 mg, 0.40 mmol)から化合物 63(24 mg, 収率 44%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.32-7.38(m, 5H), 6.78(br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.59(m, 1H), 5.20(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.12(m, 1H), 4.62(ddd, J=5.0, 7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.54(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.37(m, 1H), 3.71(ddd, J=4.4, 7.2, 9.0 Hz, 1H), 3.14-3.35(m, 2H), 1.63-1.94(m, 5H), 1.47-1.62(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.34(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.25-1.33(m, 2H), 0.99(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 562(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=561

HRFABMS calculated for C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>(M+H)<sup>+</sup> 562.3129 found 562.3155

### 実施例 64 化合物 64 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 63 で得られる化合物 63(20 mg, 0.035 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.40 mL, 5.0 mmol)から化合

物 64(20 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.82(br s, 1H), 7.28-7.37(m, 5H), 7.11(br s, 1H), 5.18(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.09(d, J=11.9 Hz, 1H), 4.57(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.11-3.32(m, 2H), 1.63-1.89(m, 5H), 1.40-1.56(m, 5H), 1.25-1.40(m, 2H), 0.96(d, J=5.3 Hz, 3H), 0.92(d, J=6.4 Hz, 3H)

FABMS m/z: 462(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=461

HRFABMS calculated for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 462.2604 found 462.2630

#### 実施例 65 化合物 65 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 72 で得られる化合物 72(31 mg, 0.18 mmol)、ジクロロメタン(3.1 mL)、N-α-(tert-ブチルオキシカルボニル)-α, ε-ジアミノベンタン(37 mg, 0.18 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(37 mg, 0.18 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(42 mg, 0.36 mmol)から化合物 65(44 mg, 収率 68%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 6.46(br s, 1H), 4.57(m, 1H), 4.54(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.70(dd, J=4.4, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 3.36(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.12(dd, J=6.4, 12.8 Hz, 2H), 1.76-1.97(m, 3H), 1.31-1.53(m, 6H), 1.44(s, 9H), 1.00(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.98(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 357(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=356

HRFABMS calculated for C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(M+H)<sup>+</sup> 357.2390 found 357.2395

#### 実施例 66 化合物 66 の合成

実施例 4 と同様に、実施例 65 で得られる化合物 65(20 mg, 0.056 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.40 mL, 5.0 mmol)から化合物 66(15 mg, 収率 71%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.46(br s, 2H), 7.07(m, 1H), 4.58(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.71(dd, J=4.2, 6.6, 9.0 Hz, 1H), 3.18-3.39(m, 2H), 2.90-3.01(m, 2H), 1.02-1.98(m, 9H), 0.98(d, J=6.1 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.0 Hz, 3H)

FABMS m/z: 257(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>=256

HRFABMS calculated for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(M+H)<sup>+</sup> 257.1865 found 257.1880

### 実施例 67 化合物 67 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(2.0 mg, 0.0042 mmol)をメタノール(1.0 mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.2 mL, 0.0022 mmol)を加え、25°Cで2日間攪拌した。溶媒を常圧下留去し、残渣に1N 塩化水素水を加えクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、化合物 67(0.8 mg, 収率 38%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.36(br d, J=7.0 Hz, 1H), 7.17(br s, 1H), 5.47(br d, J=6.9 Hz, 1H), 4.82(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.23(d, J=2.6 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 2.98(dd, J=2.2, 9.2 Hz, 1H), 2.38-2.53(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.41(m, 3H), 1.38(m, 1H), 1.20(m, 1H), 1.07(m, 1H), 1.03(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.92(t, J=7.7 Hz, 3H), 0.75-0.87(m, 2H), 0.58(m, 1H)

FABMS m/z: 502(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>=501

### 実施例 68 化合物 68 の合成法

実施例 67 で得られる化合物 67(10 mg, 0.020 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.8 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.0070 mL, 0.059 mmol)および炭酸カリウム(5.0 mg, 0.036 mmol)を加え、25°Cで2時間攪拌した。通常の処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~50/1で溶出)で精製し、粗精製物(12 mg)を得た。これをジクロロメタン(0.40 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.020 mL, 0.26mmol)を加え、25°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODSカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~0/100で溶出)で精製し、化合物 68(4.0 mg, 収率 33%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 10.04(br, 1H), 8.26(br, 2H), 7.33(s, 6H), 5.13(m, 2H), 4.93(br, 1H), 4.33(br, 2H), 3.55(s, 3H), 2.82(br, 1H), 2.68(br, 1H), 2.43(br, 1H), 2.05(br, 2H), 1.95(br, 1H), 1.67(br, 3H), 1.40(m, 1H), 1.15(br, 1H), 1.02(br, 3H), 0.88(br, 3H), 0.45-0.76(m, 3H)

FABMS m/z: 492(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>=491

### 実施例 69 化合物 69 の合成

実施例 3 で得られる化合物 3(30 mg, 0.054 mmol)をジメチルスルホキシド(0.90 mL)および0.04M リン酸水素二ナトリウム-リン酸二水素カリウム緩衝液(pH=7.2, 2.8 mL)に溶解し、メルカプトエタノール(0.11 mL, 0.162 mmol)を加え、0°Cで0.5時間攪拌した。反応液に水を添加した後、ODSカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=100/0~0/100で溶出)で精製し、粗精製物(33 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム、アセトニトリル/0.04M リン酸緩衝液(pH=6.5)=55/45で溶出)で精製し、化合物 69(13 mg, 収率 39%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ ppm: 9.52(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.31-7.44(m, 5H), 7.07(s, 1H), 5.49(s, 1H), 5.21(d, J=12.4 Hz, 1H), 5.13(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.99(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.28(dd, J=1.8, 9.2 Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.18(ddd, J=4.1, 4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.13(dd, J=1.7, 9.9 Hz, 1H), 3.06(dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 2.88(ddd, J=3.4, 7.7, 12.4 Hz, 1H), 2.48(br s, J=14.6 Hz, 1H), 2.39(br s, 1H), 2.00(m, 1H), 1.49(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.16-1.32(m, 5H), 1.06(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.61-0.74(m, 2H), 0.52(m, 1H)  
FABMS m/z: 638(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S=637

### 実施例 70 化合物 70 の合成

実施例 69 と同様に、実施例 4 で得られる化合物 4(18 mg, 0.031 mmol)、ジメチルスルホキシド(0.18 mL)、0.04M リン酸水素二ナトリウム-リン酸二水素カリウム緩衝液(pH=7.2)(0.81 mL)およびメルカプトエタノール(0.066 mL, 0.939 mmol)から化合物 70(5.4 mg, 収率 32%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.04(br s, 1H), 7.28-7.41(m, 5H), 7.06(br s, 1H), 5.20(d, J=12.5 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.6 Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 4.26(m, 1H), 3.59-3.78(m, 3H), 3.04-3.24(m, 2H), 2.89(m, 1H), 2.38(br s, 1H), 2.28(br d, J=14.4 Hz, 1H), 2.00(m, 1H), 1.12-1.58(m, 3H), 1.40(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.02(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=7.4 Hz, 3H), 0.63-0.82(m, 2H), 0.52(m, 1H)

FABMS m/z: 538(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S=537

HRFABMS calculated for C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 538.2587 found 538.2580

### 実施例 71 化合物 71 の合成

参考例 3 で得られる化合物 C(11 mg, 0.046 mmol)をエタノール(1.1 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(1.1 mg)を加え、水素雰囲気下 25°Cで 19 時間攪拌した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム／エタノール=2/1 で溶出)で精製し、化合物 71(7.5 mg, 収率 94%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.25(br s, 1H), 4.64(d, J=3.7 Hz, 1H), 3.86(m, 1H), 1.72-1.91(m, 3H), 0.98(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.8 Hz, 3H)

FABMS m/z: 171(M-H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>=172

### 実施例 72 化合物 72 の合成

実施例 71 と同様に、参考例 6 で得られる化合物 F(0.11 g, 0.42 mmol)、エタノール(11 mL)および 10% パラジウム-炭素(0.011 g)から化合物 72(0.084 g, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 9.10(br s, 1H), 4.61(m, 1H), 3.81(m, 1H), 1.67-1.87(m, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.5 Hz, 3H)

FABMS m/z: 171(M-H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>=172

### 実施例 73 化合物 73 の合成

実施例 47 と同様に、(R)-4-カルボキシ-β-プロピオラクトン(15 mg, 0.13 mmol)、ジクロロメタン(1.5 mL)、N-α-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(59 mg, 0.13 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(53 mg, 0.26 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(60 mg, 0.51 mmol)から、化合物 73(18 mg, 収率 25 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.96(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 7.36(m, 1H), 7.29(m, 1H), 6.72-6.80(m, 2H), 6.63(br s, 1H), 5.00(br d, J=6.6

Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 3H), 4.38(m, 1H), 4.06(dq,  $J=6.6, 6.6$  Hz, 1H), 3.81(dd,  $J=7.0, 16.9$  Hz, 1H), 3.52(dd,  $J=4.6, 16.9$  Hz, 1H), 3.33(m, 1H), 3.19(m, 1H), 1.74-1.99(m, 2H), 1.47-1.76(m, 4H), 1.35(s, 9H), 1.23(d,  $J=7.1$  Hz, 3H)

FABMS m/z: 555(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=554

#### 実施例 74 化合物 74 および化合物 75 の合成

参考例 3 で得られる化合物 C(0.20 g, 0.78 mmol)をエタノール(13 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(0.020 g)を加え、水素雰囲気下 25°Cで 1.5 時間攪拌した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／エタノール=2/1 で溶出)で精製し、カルボン酸(0.14 g)を得た。カルボン酸の一部(10 mg, 0.060 mmol)をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解し、N- $\alpha$ -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(28 mg, 0.060 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.060 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(14 mg, 0.12 mmol)を加え、0°Cで 30 分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=1/2 で展開)で精製し、粗精製物を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム、アセトニトリル／水=55/45 で溶出)で精製し、化合物 74(6.3 mg, 収率 17%)および化合物 75(13 mg, 収率 36%)を得た。

#### 化合物 74

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.97(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.79(dd,  $J=3.5, 5.9$  Hz, 1H), 7.38-7.57(m, 4H), 6.68-6.77(m, 2H), 6.53(m, 1H), 5.32(m, 1H), 4.98(d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 4.85-4.91(m, 2H), 4.61(d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 4.48(dd,  $J=4.6, 8.8$  Hz, 1H), 4.38(dt,  $J=5.1, 8.4$  Hz, 1H), 4.06(dq,  $J=6.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.20(m, 1H), 1.85-2.08(m, 2H), 1.79(s, 3H), 1.48-1.75(m, 4H), 1.72(s, 3H), 1.35(s, 9H), 1.23(d,  $J=7.0$  Hz, 3H)

FABMS m/z: 609(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=608

#### 化合物 75

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.96(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, J=3.8, 5.7 Hz, 1H), 7.37-7.55(m, 4H), 6.73-6.83(m, 2H), 6.58(m, 1H), 5.01(d, J=7.0 Hz, 1H), 4.79-4.94(m, 2H), 4.58(d, J=4.1 Hz, 1H), 4.37(dt, J=5.0, 8.3 Hz, 1H), 4.08(dq, J=7.0, 7.0 Hz, 1H), 3.68(ddd, J=4.2, 7.0, 8.6 Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.17(m, 1H), 1.62-1.98(m, 6H), 1.46-1.60(m, 3H), 1.35(s, 9H), 1.21(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 611(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=610

### 実施例 75 化合物 76 の合成

参考例 10 で得られる化合物 J(11 mg, 0.041 mmol)を 1,4-ジオキサン(0.55 mL)および水(0.55 mL)に溶解し、12N 塩化水素水(0.0069 mL, 0.081 mmol)を加え、60°Cで 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジクロロメタン(0.96 mL)に溶解し、N- $\alpha$ -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(18 mg, 0.040 mmol)、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド(16 mg, 0.079 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(19 mg, 0.16 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で展開)で精製し、化合物 76(23 mg, 収率 87%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.97(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.38(dd, J=2.9, 6.5 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 6.95(m, 1H), 6.79-7.00(m, 3H), 5.19(br d, J=6.6 Hz, 1H), 4.78-4.95(m, 2H), 4.37(m, 1H), 4.02-4.16(m, 2H), 3.32(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.83(dd, J=7.6, 15.1 Hz, 1H), 2.82(dd, J=7.5, 14.9 Hz, 1H), 1.59-1.98(m, 3H), 1.42-1.57(m, 2H), 1.14-1.40(m, 4H), 1.34(s, 9H), 1.17-1.34(m, 6H), 0.94(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.91(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS: m/z 673(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S=672

### 実施例 76 化合物 77 および化合物 78 の合成

参考例 12 で得られる化合物 L(57 mg, 0.17 mmol)をエタノール(2.8 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(5.7 mg)を加え、水素雰囲気下 25°Cで 2 時間攪拌

した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣の一部(18 mg, 0.071 mmol)をジクロロメタン(1.8 mL)に溶解し、N- $\alpha$ -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(32 mg, 0.071 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(15 mg, 0.071 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(17 mg, 0.14 mmol)を加え、0°Cで30分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4で展開)で精製し、粗精製物(32 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム、アセトニトリル/水=55/45で溶出)で精製し、化合物 77(8.9 mg, 収率 28%)および化合物 78(12 mg, 収率 36%)を得た。

#### 化合物 77

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.98(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, J=2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 6.90(br s, 1H), 6.78(br d, J=6.9 Hz, 1H), 6.55(m, 1H), 5.21(d, J=9.7 Hz, 1H), 5.16(d, J=6.1 Hz, 1H), 4.95(dd, J=5.7, 14.5 Hz, 1H), 4.82(dd, J=5.3, 15.0 Hz, 1H), 4.64(dd, J=6.8, 8.2 Hz, 2H), 4.36(dt, J=5.2, 8.1 Hz, 1H), 4.28(d, J=6.3 Hz, 1H), 4.08(dq, J=7.0, 7.0 Hz, 1H), 3.78(dd, J=6.2, 9.9 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.10-3.32(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.63-1.72(m, 3H), 1.65(s, 3H), 1.40-1.55(m, 2H), 1.32(s, 9H), 1.27(d, J=6.8 Hz, 3H)

FABMS m/z: 685(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>=684

#### 化合物 78

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.98(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, J=2.6, 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 6.89(br s, 1H), 6.81(br d, J=7.4 Hz, 1H), 6.62(m, 1H), 5.11(d, J=6.4 Hz, 1H), 4.94(dd, J=5.5, 14.1 Hz, 1H), 4.82(dd, J=5.0, 14.7 Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 4.37(dt, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.20(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.08(dq, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.11-3.34(m, 2H), 2.96(dt, J=4.9, 9.7 Hz, 1H), 1.94(m, 1H), 1.66-1.77(m, 4H), 1.45-1.61(m, 2H),

1.21-1.39(m, 5H), 1.34(s, 9H), 0.89(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87(d, J=6.4 Hz, 3H)

FABMS m/z: 687(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>=686

### 実施例 77 化合物 79 の合成

実施例 76 で得られる化合物 78(13 mg, 0.019 mmol)を 1,4-ジオキサン(0.65 mL)および水(0.65 mL)に溶解し、4N 水酸化カリウム水溶液(0.014 mL, 0.056 mmol)を加え、25°Cで 13 時間攪拌した。反応液に DOWEX 50W を加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1 で展開)で精製し、化合物 79(13 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.95(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, J=3.5, 5.9 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 7.05(br s, 1H), 6.64(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.85(m, 1H), 4.73(d, J=6.9 Hz, 1H), 4.66(d, J=7.0 Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.14(dq, J=8.3, 8.3 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.85-3.03(m, 2H), 1.58-1.84(m, 4H), 1.41-1.53(m, 3H), 1.29-1.39(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.27(m, 3H), 0.94(d, J=5.7 Hz, 3H), 0.92(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 673(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>=672

### 実施例 78 化合物 80 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(11 mg, 0.063 mmol)、ジクロロメタン(1.1 mL)、4-アミノ-N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-フェニルアラニンベンジルエステル(23 mg, 0.063 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(26 mg, 0.13 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物(15 mg, 0.13 mmol)から、化合物 80(20 mg, 収率 61%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.95(br s, 1H), 7.42(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.28-7.49(m, 5H), 7.01(d, J=8.3 Hz, 2H), 5.19(d, J=12.5 Hz, 1H), 5.08(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.97(br d, J=8.1 Hz, 1H), 4.67(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 3.83(ddd, J=4.4, 7.1, 8.7 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 2.98-3.14(m, 2H), 1.80-1.98(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27(m, 1H), 1.02(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 525(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=524

### 実施例 79 化合物 81 の合成

実施例 47 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(9.1 mg, 0.053 mmol)、ジクロロメタン(0.9 mL)、参考例 14 で得られる化合物 N(21 mg, 0.053 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(11 mg, 0.053 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(12 mg, 0.11 mmol)から、化合物 81(13 mg, 収率 43%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.59(br s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.30-7.37(m, 5H), 6.82(dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.76(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.21(d, J=12.5 Hz, 1H), 5.15(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.01(br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.65(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.71(m, 1H), 2.92-3.13(m, 2H), 1.79-1.96(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.28(m, 1H), 1.02(d, J=6.1 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 555(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>=554

### 実施例 80 化合物 82 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(11mg, 0.064 mmol)をジクロロメタン(1.1 mL)に溶解し、参考例 16 で得られる化合物 P (30 mg, 0.064 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.064 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(15 mg, 0.13 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で展開)で精製し、化合物 82(16 mg, 収率 40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.73(br s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.30-7.46(m, 10H), 6.84(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79(dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.21(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.15(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.01(br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 3.79(ddd, J=4.3, 6.5, 9.1 Hz, 1H), 2.98-3.12(m, 2H), 1.78-1.94(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27(m, 1H), 1.01(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 631(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>=630

### 実施例 81 化合物 83 の合成

UCK14A<sub>2</sub>(0.10 g, 0.22 mmol)に 12N 塩化水素水(5.2 mL)を加え、120°Cで 23 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水(5.2 mL)に溶解した。アンバーライト™ IRA-400 を加え中和した後、アンバーライト™ IRC-50 を用いたカラムクロマトグラフィー(水／1N 塩化水素水=100／0～0／100 で溶出)で精製し、化合物 83(0.030 g, 収率 74%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O, 300MHz)  $\delta$  ppm: 4.05(br s, 1H), 2.54(br s, 1H), 2.12(br s, 1H), 1.72(br s, 1H), 1.32(br s, 1H), 1.05(br s, 1H), 0.83(br s, 1H)  
FABMS m/z: 145(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=144

### 実施例 82 化合物 84 の合成

実施例 81 で得られた化合物 83(30 mg, 0.16 mmol)を水(3.0 mL)に溶解し、1N 水酸化カリウム水溶液を加え pH10 とした後、トリフルオロ酢酸エチル(1.2 mL, 10 mmol)を加え、25°Cで 2 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール／酢酸=20／10／1 で溶出)で精製し、粗精製物を得た。これをテトラヒドロフラン(1.9 mL)および水(1.9 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(110 mg, 1.3 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(0.30 mL, 1.3 mmol)を加え、25°Cで 11 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール=5／1 で溶出)で精製し、化合物 84(22 mg, 収率 40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 6.48-6.98(m, 2H), 6.01(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.51(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.98(m, 1H), 0.89(m, 1H), 0.83(m, 1H)

FABMS m/z: 341(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>=340

### 実施例 83 化合物 85 の合成

実施例 19 と同様に、実施例 82 で得られる化合物 84(22 mg, 0.065 mmol)、ジクロロメタン(1.1 mL)、1-ナフタレンメチルアミン(0.019 mL, 0.13 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(27 mg, 0.13 mmol)および 1-ヒドロキシ

ベンゾトリアゾールー水和物(31 mg, 0.26 mmol)から化合物 85(24 mg, 収率 77%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.98(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(dd, J=2.9, 6.4 Hz, 1H), 7.38-7.55(m, 4H), 6.88(m, 2H), 6.43(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.93(dd, J=5.7, 14.7 Hz, 1H), 4.86(dd, J=5.5, 14.9 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 2.19-2.41(m, 2H), 1.69(m, 1H), 1.38(s, 9H), 0.96(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.63(dd, J=6.3, 13.1 Hz, 1H)

FABMS m/z: 480(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>=479

#### 実施例 84 化合物 86 の合成

実施例 83 で得られる化合物 85(22 mg, 0.047 mmol)をメタノール(2.2 mL)に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液(0.047 mL, 0.19 mmol)を加え、60°Cで 6 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1 で展開)で精製し、化合物 86(16 mg, 収率 40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.00(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.80(dd, J=2.1, 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.58(m, 4H), 7.51(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.91(d, J=5.5 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.62(dd, J=7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.37(s, 9H), 0.68(m, 1H), 0.49(m, 1H), 0.32(m, 1H)

FABMS m/z: 384(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>=383

#### 実施例 85 化合物 87 の合成

実施例 83 で得られる化合物 85(75 mg, 0.16 mmol)をジクロロメタン(7.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.75 mL)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、化合物 87(62 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.00(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(dd, J=3.0, 6.6 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 7.00(br s, 1H), 6.97(br s, 1H), 4.88(d, J=5.3 Hz, 2H), 3.60(m, 1H), 2.37(m, 1H), 1.85-2.12(m, 2H), 0.89(m, 1H), 0.81(m, 1H), 0.70(m, 1H)

FABMS m/z: 380(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>=379

### 実施例 86 化合物 88 の合成

実施例 85 で得られる化合物 87(59 mg, 0.16 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(5.9 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン(59 mg, 0.31 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(60 mg, 0.31 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(73 mg, 0.62 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール=30/1 で溶出)で精製し、化合物 88(81 mg, 収率 94%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.38(br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.94(dd, J=2.4, 5.5 Hz, 1H), 7.82(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.52(br s, 1H), 7.43-7.51(m, 2H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.18(m, 1H), 5.17(m, 1H), 4.84(d, J=5.6 Hz, 2H), 4.80(m, 1H), 4.11(m, 1H), 2.26-2.52(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.23(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.93-1.11(m, 2H), 0.79(m, 1H), 0.55(dd, J=6.2, 13.0 Hz, 1H)

FABMS m/z: 551(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>=550

### 実施例 87 化合物 89 の合成

実施例 84 と同様に、実施例 86 で得られる化合物 88(26 mg, 0.047 mmol)、メタノール(2.6 mL)および 4N 水酸化ナトリウム水溶液(0.047 mL, 0.19 mmol)から化合物 89(26 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.00(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 6.88(br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.86(br s, 1H), 5.09(d, J=6.6 Hz, 1H), 4.89(d, J=5.3 Hz, 2H), 4.50(dd, J=6.8, 14.7 Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.53-1.66(m, 2H), 1.34(s, 9H), 1.26(d, J=7.3 Hz, 3H), 0.61(m, 1H), 0.44(m, 1H), 0.30(m, 1H)

FABMS m/z: 455(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>=454

### 実施例 88 化合物 90 の合成

実施例 71 で得られる化合物 71(4.6 mg, 0.027 mmol)をジクロロメタン(0.92 mL)に溶解し、実施例 84 で得られる化合物 86(10 mg, 0.027 mmol)、1,3-ジシ

クロヘキシルカルボジイミド(11 mg, 0.054 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(13 mg, 0.11 mmol)を加え、25°Cで 30 分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=1/1 で展開)で精製し、粗精製物(11 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODS カラム、アセトニトリル/水=60/40 で溶出)で精製し、化合物 90(4.2 mg, 収率 29%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.01(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.80(dd, J=2.8, 7.0 Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.37-7.44(m, 2H), 6.82(m, 1H), 6.37(m, 2H), 4.96(dd, J=5.7, 14.5 Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 4.38(dd, J=5.3, 14.5 Hz, 1H), 4.21(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.43(d, J=13.3 Hz, 1H), 2.11(m, 1H), 1.52-1.72(m, 3H), 1.40(s, 9H), 1.11(m, 1H), 0.90(d, J=5.8 Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.82(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.66(m, 1H), 0.52(dd, J=6.4, 13.2 Hz, 1H)

FABMS m/z: 538(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>=537

HRFABMS calculated for C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M+H)<sup>+</sup> 538.2930 found 538.2903

### 実施例 89 化合物 91 の合成

実施例 88 と同様に、実施例 71 で得られる化合物 71(8.2 mg, 0.047 mmol)、ジクロロメタン(1.6 mL)、実施例 87 で得られる化合物 89(22 mg, 0.047 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(29 mg, 0.14 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物(33 mg, 0.28 mmol)から化合物 91(5.9 mg, 収率 21%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 8.98(m, 1H), 7.98(dd, J=3.5, 6.2 Hz, 1H), 7.87(dd, J=3.3, 6.1 Hz, 1H), 7.80(dd, J=4.6, 4.6 Hz, 1H), 7.49(dd, J=3.3, 6.4 Hz, 2H), 7.39(d, J=5.5 Hz, 2H), 6.85(br s, 1H), 6.51(br s, 1H), 5.22(m, 1H), 5.00(dd, J=6.0, 14.5 Hz, 1H), 4.74-4.86(m, 2H), 4.35(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.08(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.28(br s, 1H), 1.63(m, 3H), 1.40(s, 9H), 1.21(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.00(m, 1H), 0.89(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.77(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.72(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z: 609(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>=608

HRFABMS calculated for C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>(M+H)<sup>+</sup> 609.3280 found 609.3295

#### 実施例 90 注射剤

微細に粉碎した化合物 4 を、注射用水に溶解する。溶液を濾過し、濾液をオートクレーブで滅菌して注射剤を得る。

##### 成 分 1 アンプルあたり

化合物 4	10 mg
注射用水	適量
全量	1.0 ml

#### 実施例 91 錠剤

微細に粉碎した化合物 3 と、粉末化した馬鈴薯でんぶん、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコールおよびタール色素を混合し、ついで圧縮して錠剤を成形する。

##### 成 分 1錠あたり

化合物 3	100 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯でんぶん	50 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	適量

#### 実施例 92 散剤

微細に粉碎した化合物 21 と、粉末化した乳糖を混合し、散剤を得る。

##### 成 分 1包あたり

化合物 21	100 mg
乳糖	240 mg

#### 実施例 93 坐剤

微細に粉碎した化合物 50 を溶融したカカオ脂と混合し、型に流し込み冷却

し、坐剤を得る。

成 分 1坐剤あたり

化合物 50	10 mg
カカオ脂（基剤）	適量
全量	2.0 g

実施例 94 カプセル剤

微細に粉碎した化合物 3 と、粉末化した乳糖、ステアリン酸マグネシウムを混合する。その混合物をゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を得る。

成 分 1カプセルあたり

化合物 3	100 mg
乳糖	540 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

実施例 95 点鼻剤

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。塩化ナトリウムおよび微細に粉碎した化合物 24 を加える。pH を 5.5~6.5 に調整し、精製水で希釈して最終容量を 100 ml とし、点鼻剤を得る。

成 分 100 ml あたり

化合物 24	1000 mg
塩化ナトリウム	800 mg
防腐剤	500 mg
精製水	適量
全量	100 ml

実施例 96 点眼剤

点鼻剤と同様な方法で調製し、点眼剤を得る。

成 分 100 ml あたり

化合物 24	100 mg
塩化ナトリウム	800 mg

防腐剤	500 mg
精製水	適量
全量	100 ml

### 実施例 97 局所用クリーム

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。乳化ワックス、鉛油、白色ワセリンを加え 70~80°C でよく混合する。化合物 50 を含有する水溶液を加え、攪拌する。精製水を加えながら攪拌を続け、総重量 100 g として、局所用クリームを得る。

#### 成 分 100 g あたり

化合物 50	1000 mg
乳化ワックス	15 g
鉛油	5 g
白色ワセリン	5 g
防腐剤	200 mg
精製水	適量
全量	100 g

以下に本発明の参考例を示す。なお参考例中の化合物の構造は第 7 表に示す。

第7表 参考例中の化合物(1)

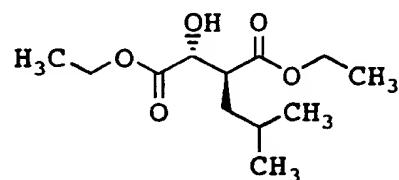
化合物番号

A	
B	
C	
D	
E	
F	
G	

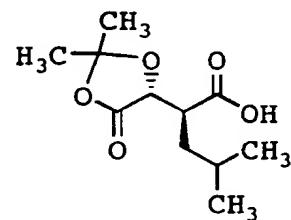
第7表 参考例中の化合物(2)

## 化合物番号

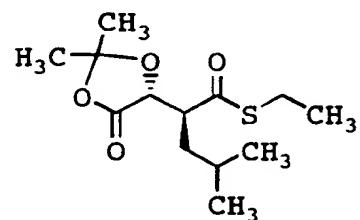
H



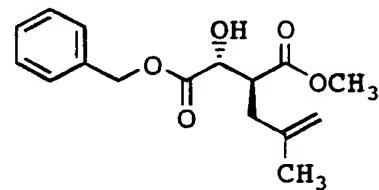
I



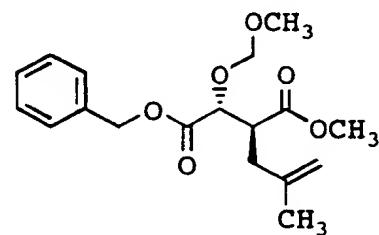
J



K

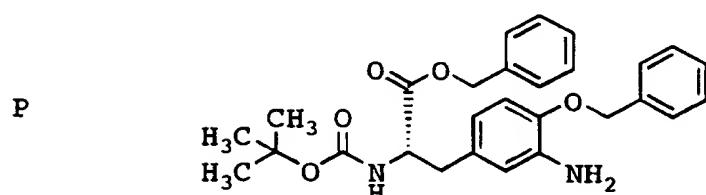
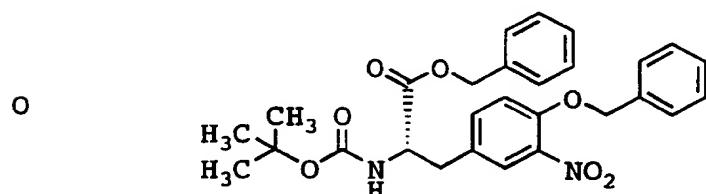
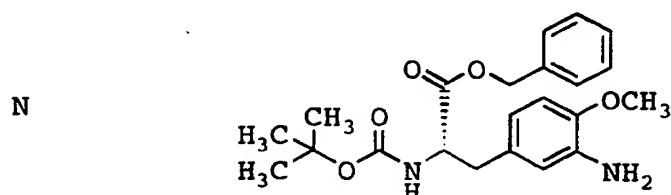
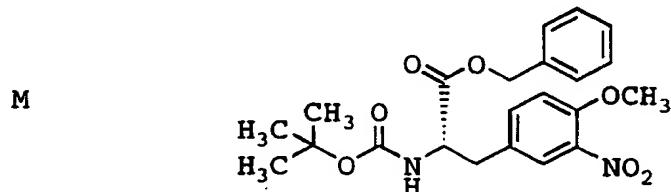


L



第7表 参考例中の化合物（3）

### 化合物番号



### 参考例 1 化合物 A の合成

(R)-(+) - リンゴ酸ジエチルエステル(5.0 g, 0.026 mol)をテトラヒドロフラン(150 mL)に溶解し、1N リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液(53 mL, 0.053 mmol)を加え、-78°Cで 15 分間攪拌した後、さらに 3-ブロモ-2-メチルプロペニ(27 mL, 0.26 mol)を加え、1 時間かけて 0°Cまで昇温した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1 で溶出)で精製し、化合物 A(5.2 g, 収率 81%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 4.84(d, J=11.7 Hz, 2H), 4.21-4.33(m, 3H), 4.14(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.18(d, J=7.2 Hz, 1H), 3.11(ddd, J=3.0, 6.6, 9.2 Hz, 1H), 2.58(dd, J=6.6, 14.5 Hz, 1H), 2.44(dd, J=9.0, 14.3 Hz, 1H), 1.78(s, 3H), 1.32(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.24(t, J=7.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 245(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>=244

## 参考例 2 化合物 B の合成

参考例 1 で得られる化合物 A(0.50 g, 0.0020 mol)を 1,4-ジオキサン(2.5 mL)および水(2.5 mL)に溶解し、4.5N 水酸化カリウム水溶液(1.4 mL, 0.0061 mmol)を加え、100°Cで 6 時間攪拌した。反応液に DOWEX 50W を加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に無水トリフルオロ酢酸(1.9 mL)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をベンジルアルコール(5.4 mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.4 mL, 0.010 mol)および 4-ジメチルアミノピリジン(0.25 g, 0.0020 mol)を加え、60°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール=20／1 で溶出)で精製し、化合物 B(0.56 g, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.27-7.39(m, 5H), 5.18(br s, 2H), 4.82(br d, J=6.5 Hz, 2H), 4.32(br s, 1H), 3.09(m, 1H), 2.43-2.62(m, 2H), 1.72(br s, 3H)

FABMS m/z: 277(M-H)<sup>-</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>=278

## 参考例 3 化合物 C の合成

参考例 2 で得られる化合物 B(0.53 g, 2.0 mmol)をジクロロメタン(110 mL)に溶解し、ビス(2-オキソ-3-オキザゾリジニル)ホスフィニッククロリド(1.0 g, 4.0 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.2 mL, 6.0 mmol)を加え、25°Cで 2 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン／酢酸エチル=20／1 で溶出)で精製し、化合物 C(0.22 g, 収率 44%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.30-7.40(m, 5H), 5.18-5.32(m, 2H), 4.85(br s, 1H), 4.76(br s, 1H), 4.62(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.92(ddd, J=4.2, 5.9, 9.9

Hz, 1H), 2.62(dd,  $J=5.9, 15.3$  Hz, 1H), 2.52(dd,  $J=9.7, 14.8$  Hz, 1H), 1.71(s, 3H)

#### 参考例 4 化合物 D の合成

(S)-(-)-リンゴ酸ジエチルエステル(10 g, 0.053 mol)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、1N リチウムビストリメチルシリルアミド/テトラヒドロフラン溶液(110 mL, 0.11 mol)を加え、-78°Cで 2.5 時間攪拌した後、1-ヨード-2-メチルプロパン(9.2 mL, 0.080 mol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出)で精製し、化合物 D(2.7 g, 収率 21%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 4.31-4.12(m, 3H), 4.13(q,  $J=7.1$  Hz, 1H), 3.19(br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 2.93(ddd,  $J=3.5, 7.6, 7.6$  Hz, 1H), 1.59-1.82(m, 2H), 1.52(dd,  $J=7.0, 13.4$  Hz, 1H), 1.31(t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.25(t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 0.95(d,  $J=6.7$  Hz, 3H), 0.94(d,  $J=6.5$  Hz, 3H)

FABMS m/z: 247(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>=246

#### 参考例 5 化合物 E の合成

参考例 2 と同様に、参考例 4 で得られる化合物 D(2.7 g, 0.011 mol)、1,4-ジオキサン(130 mL)、水(130 mL)、4.5N 水酸化カリウム水溶液(7.3 mL, 0.033 mol)、無水トリフルオロ酢酸(62 mL)、ベンジルアルコール(88 mL)、トリエチルアミン(1.4 mL, 0.010 mol)および 4-ジメチルアミノピリジン(1.3 g, 0.011 mol)から化合物 E(1.2 g, 収率 73%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.31-7.40(m, 5H), 5.16(d,  $J=12.2$  Hz, 1H), 5.11(d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 4.13(d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 2.67(m, 1H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.03(dd,  $J=4.6, 9.2$  Hz, 1H), 0.80(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 0.79(d,  $J=6.4$  Hz, 3H)

FABMS m/z: 281(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>=280

#### 参考例 6 化合物 F の合成

参考例 3 と同様に、参考例 5 で得られる化合物 E(11 mg, 0.039 mmol)、ジク

ロロメタン(0.19 mL)、ビス(2-オキソ-3-オキザゾリジニル)ホスフィニッククロリド(12 mg, 0.047 mmol)およびトリエチルアミン(0.016 mL, 0.12 mmol)から化合物 F(4.3 g, 収率 42%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.34-7.40(m, 5H), 5.30(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.24(d, J=12.1 Hz, 1H), 4.61(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.77(ddd, J=4.2, 6.3, 10.3 Hz, 1H), 1.68-1.86(m, 3H), 0.93(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.88(d, J=6.2 Hz, 3H)

#### 参考例 7 化合物 G の合成

UCK14C(0.060 g, 0.17 mmol)を 50% テトラヒドロフラン水溶液(1.5 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH7.5 とした後、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.040 g, 0.018 mmol)を加え室温で 1 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/酢酸=200/1/0.1~200/4/0.4 で溶出)で精製し、化合物 G(0.052 g, 収率 68%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.18(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.06(t, J=5.9 Hz, 1H), 5.34(br s, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.23(br s, 1H), 3.62(dd, J=4.4, 7.7 Hz, 1H), 3.21-3.48(m, 2H), 1.88-2.05(m, 2H), 1.54-1.82(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.35(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.29(m, 1H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.93(t, J=7.6 Hz, 3H)

FABMS m/z: 458(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>=457

#### 参考例 8 化合物 H の合成

参考例 1 で得られる化合物 A(0.50 g, 2.1 mmol)をエタノール(50 mL)に溶解し、酸化白金(0.050 g)を加え、水素雰囲気下 25°C で 4 時間攪拌した。反応液をセライト R545 に通した後、溶媒を減圧下留去し、化合物 H(0.45 g, 収率 90%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 4.27(q, J=7.2 Hz, 1H), 4.26(q, J=7.2 Hz, 1H), 4.14(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.18(d, J=7.7 Hz, 1H), 2.93(ddd, J=3.7, 7.0, 8.3 Hz, 1H), 1.48-1.81(m, 3H), 1.31(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.24(t, J=7.1 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.5 Hz, 3H)

### 参考例 9 化合物 I の合成

参考例 8 で得られる化合物 H(0.45 g, 1.8 mmol)を 1,4-ジオキサン(11 mL)および水(11 mL)に溶解し、4.5N 水酸化カリウム水溶液(1.2 mL, 5.5 mmol)を加え、100°Cで 1 時間攪拌した。反応液に DOWEX 50W を加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣(0.35 g, 1.8 mmol)をジクロロメタン(11 mL)に溶解し、2,2-ジメトキシプロパン(0.45 mL, 3.7 mmol)およびカンファースルホン酸(0.086 g, 0.37 mmol)を加え、40°Cで 1.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン／酢酸エチル=1／1 で溶出)で精製し、化合物 I(0.33 g, 収率 77%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 4.47(d, J=4.9 Hz, 1H), 3.02(m, 1H), 1.59-1.86(m, 3H), 1.61(s, 3H), 1.55(s, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.0 Hz, 3H)

FABMS m/z: 231(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>=230

### 参考例 10 化合物 J の合成

参考例 9 で得られる化合物 I(45 mg, 0.20 mmol)をジクロロメタン(4.5 mL)に溶解し、エタンチオール(0.025 mL, 0.34 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド(64 mg, 0.34 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(4.8 mg, 0.039 mmol)を加え、25°Cで 1.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン／酢酸エチル=20／1 で溶出)で精製し、化合物 J(39 mg, 収率 73%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 4.45(d, J=6.2 Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 2.83-3.01(m, 2H), 1.64-1.85(m, 3H), 1.61(s, 3H), 1.52(s, 3H), 1.26(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.97(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.63(d, J=6.6 Hz, 3H)

### 参考例 11 化合物 K の合成

参考例 2 で得られる化合物 B(0.13 g, 0.46 mmol)をメタノール(6.4 mL)に溶解し、2M トリメチルシリルジアゾメタン／*n*-ヘキサン溶液(4.1 mL, 4.6 mmol)を加え、0°Cで 10 分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマト

グラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、化合物 K(62 mg, 収率 46%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.33-7.39(m, 5H), 5.22(d, J=8.1 Hz, 2H), 4.84(s, 1H), 4.80(s, 1H), 4.68(s, 1H), 4.30(d, J=3.1 Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 3.13(dd, J=3.1, 6.6, 9.2 Hz, 1H), 2.54(dd, J=6.8, 14.5 Hz, 1H), 2.42(dd, J=5.5, 14.3 Hz, 1H), 1.73(s, 3H)

### 参考例 12 化合物 L の合成

参考例 11 で得られる化合物 K(62 mg, 0.21 mmol)をテトラヒドロフラン(3.1 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(7.1 mg, 0.30 mmol)およびブロモメチルメチルエーテル(0.052 mL, 0.63 mmol)を加え、0°Cで 10 分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1で溶出)で精製し、化合物 L(57 mg, 収率 80%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.33-7.40(m, 5H), 5.20(s, 2H), 4.78(s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.67(dd, J=7.0, 9.0 Hz, 2H), 4.30(d, J=6.6 Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.17(dt, J=6.5, 8.8 Hz, 1H), 2.41(dd, J=8.9, 14.4 Hz, 1H), 2.13(dd, J=6.3, 14.4 Hz, 1H), 1.68(s, 3H)

FABMS m/z: 337(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>=336

### 参考例 13 化合物 M の合成

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシンベンジルエステル(10 mg, 0.024 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.0075 mL, 0.12 mmol)および炭酸カリウム(6.7 mg, 0.28 mmol)を加え、25°Cで 1 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1で展開)で精製し、化合物 M(11 mg, 収率 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ ppm: 7.55(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 7.19(dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.91(d, J=8.6 Hz, 1H), 5.20(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.11(d, J=11.9 Hz, 1H), 5.06(br d, J=7.3 Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 3.91(s, 3H),

3.13(dd,  $J=6.6, 14.1$  Hz, 1H), 3.01(dd,  $J=6.1, 14.2$  Hz, 1H), 1.42(s, 9H)

FABMS m/z: 431(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=430

#### 参考例 14 化合物 N の合成

参考例 13 で得られる化合物 L(110 mg, 0.025 mmol)を、2-メトキシエタノール(1.6 mL)および水(1.6 mL)に溶解し、亜ジチオン酸ナトリウム(13 mg, 0.74 mmol)を加え、80°Cで 7 時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1 で展開)で精製し、化合物 N(21 mg, 収率 21%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  ppm: 7.30-7.38(m, 5H), 6.62(d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.39(br d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.32(br s, 1H), 5.20(d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 5.08(d,  $J=12.2$  Hz, 1H), 4.94(br d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.65(br s, 2H), 2.94(m, 2H), 1.42(s, 9H)

#### 参考例 15 化合物 O の合成

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシン(0.21 g, 0.63 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.34 mL, 2.8 mmol)および炭酸カリウム(0.18 g, 1.3 mmol)を加え、25°Cで 0.5 時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1 で溶出)で精製し、化合物 O(0.21 g, 収率 65%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  ppm: 7.56(br d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 7.27-7.46(m, 10H), 7.13(br d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.92(d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 5.05-5.22(m, 5H), 4.59(m, 1H), 3.11(dd,  $J=6.0, 13.9$  Hz, 1H), 2.99(dd,  $J=5.7, 14.0$  Hz, 1H), 1.41(s, 9H)

FABMS m/z: 507(M+H)<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>=506

#### 参考例 16 化合物 P の合成

参考例 14 と同様に、参考例 15 で得られる化合物 O(0.18 g, 0.35 mmol)、2-メトキシエタノール(4.4 mL)、水(4.4 mL)および亜ジチオン酸ナトリウム(0.18 g, 1.1 mmol)から化合物 P(30 mg, 収率 18%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 7.28-7.48(m, 10H), 6.69(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.37(br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.33(br s, 1H), 4.91-5.25(m, 5H), 4.56(m, 1H), 3.70(br s, 2H), 2.89-2.99(m, 2H), 1.40(s, 9H)

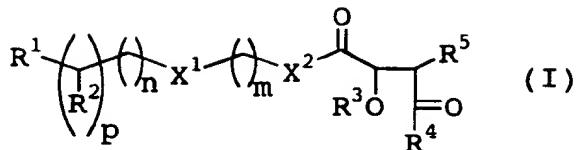
FABMS m/z: 476 M<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>=476

#### 産業上の利用可能性

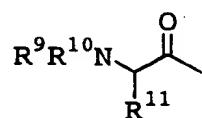
本発明により、各種癌細胞の増殖の抑制による白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応の低下にも有効なプロテアソーム阻害剤が提供される。

## 請求の範囲

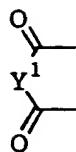
## 1. 式 (I)



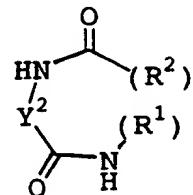
<式中、m および n は同一または異なって 0~10 の整数を表し、p は 0 または 1 を表し、R<sup>1</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> {式中、R<sup>6</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R<sup>7</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表し、W<sup>1</sup> は酸素原子または硫黄原子を表す} または



[式中、R<sup>9</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、R<sup>10</sup> は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、CW<sup>2</sup>R<sup>8a</sup> {式中、R<sup>8a</sup> および W<sup>2</sup> はそれぞれ前記 R<sup>8</sup> および W<sup>1</sup> と同義である}、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは PW<sup>3</sup>R<sup>12</sup> {式中、R<sup>12</sup> は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、W<sup>3</sup> は前記 W<sup>1</sup> と同義である} を表すか、または R<sup>9</sup> と R<sup>10</sup> が一緒になって、



(式中、Y<sup>1</sup>は置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表す)を表し、R<sup>11</sup>は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す]を表し、R<sup>2</sup>は水素原子、COR<sup>13</sup> [式中、R<sup>13</sup>はヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルコキシ、置換もしくは非置換のアロイルアルコキシ、またはNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> (式中、R<sup>14</sup>は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、R<sup>15</sup>は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表すか、またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>が隣接するNと一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]またはCH<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup> [式中、R<sup>3a</sup>は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたはSiR<sup>16</sup><sub>3</sub> (式中、R<sup>16</sup>は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)を表す]を表すか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒にになって

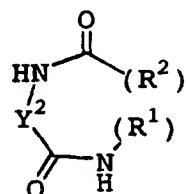


(式中、Y<sup>2</sup>は置換もしくは非置換のアルキレンを表す)を表し、X<sup>1</sup>は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表

し、 $X^2$  は酸素原子、硫黄原子または  $NR^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す) を表し、 $R^3$  は前記  $R^{3a}$  と同義であり、 $R^4$  はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシまたは置換もしくは非置換のアルキルチオを表すか、または  $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって結合を表し、 $R^5$  は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す>で表されるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤。

2.  $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって結合を表す請求の範囲 1 記載のプロテアソーム阻害剤。

3.  $R^4$  がヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルコキシであり、 $p$  が 1 であり、 $R^1$  が水素原子または  $NR^6R^7$  (式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記と同義である) であるか、または  $R^1$  と  $R^2$  が一緒になって



(式中、 $Y^2$  は前記と同義である) であり、 $X^1$  が置換もしくは非置換の脂環式アルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンであり、 $X^2$  が  $NR^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は前記と同義である) である請求の範囲 1 中に記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

4.  $R^4$  がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであるか、 $R^3$  と  $R^4$  が一緒なって結合であり、 $X^2$  が  $NR^{17}$  (式中、 $R^{17}$  は前記と同義である) である [但し、 $m$  が 0 であり、 $n$  および  $p$  が 1 であり、 $R^2$  がカルボキシであり、 $R^3$  と  $R^4$  が一緒なって結合であり、 $R^5$  が sec-ブチルであり、かつ  $X^1$  がシクロプロピレンまたはエチレンのとき、 $R^1$  は  $NHC(=O)-C(CH_3)NH_2$  または  $NHC(=O)-C(CH_3)NHC(=O)O-C(CH_3)_3$  ではない] 請求の範囲 1 中に記載のカル

ポン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

5.  $R^1$  が水素原子または  $NR^6R^7$  (式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 3 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

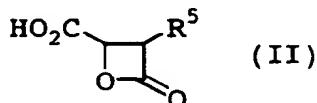
6.  $R^1$  が  $NR^6R^7$  (式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記と同義である) であり、 $X^1$  がシクロプロピレンまたはアルキレンであり、 $X^2$  が NH である請求の範囲 5 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

7.  $R^4$  がメルカブトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであり、 $R^1$  が  $NR^6R^7$  (式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記と同義である) であり、 $X^1$  がシクロプロピレンまたはアルキレンである請求の範囲 4 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

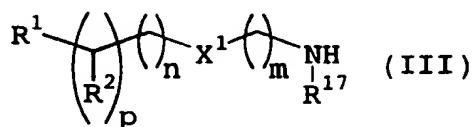
8.  $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって結合である請求の範囲 4 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

9.  $m$  が 0 であり、 $n$  および  $p$  が 1 であり、 $R^1$  が  $NR^6R^7$  (式中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ前記と同義である) であり、 $R^2$  が  $COR^{13a}$  (式中、 $R^{13a}$  はアルキルアミノ、アラルキルオキシまたはアラルキルアミノである) であり、 $R^5$  がアルキルであり、 $X^1$  がシクロプロピレン、アルキレンまたは置換もしくは非置換のフェニレンであり、かつ  $X^2$  が NH である請求の範囲 8 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

#### 10. 式 (II)



(式中、 $R^5$  は前記と同義である) で表されるカルボン酸と式 (III)

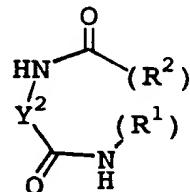


(式中、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{17}$  および  $X^1$  はそれぞれ前記と同義である) で表

されるアミンとを反応させることを特徴とする、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になって結合を表し、X<sup>2</sup>がNR<sup>17</sup>である請求の範囲1記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

11. R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである請求の範囲10中に記載のカルボン酸またはその塩。

12. mが0であり、nおよびpが1であり、R<sup>1</sup>がNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>（式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ前記と同義である）であり、R<sup>2</sup>がCOR<sup>13</sup>（式中、R<sup>13</sup>は前記と同義である）またはCH<sub>2</sub>OR<sup>3a</sup>（式中、R<sup>3a</sup>は前記と同義である）であるか、またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になって



（式中、Y<sup>2</sup>は前記と同義である）であり、X<sup>1</sup>がシクロプロピレンである請求の範囲10中に記載のアミンまたはその塩。

13. R<sup>1</sup>がアミノであり、R<sup>17</sup>が水素原子である請求の範囲12記載のアミンまたはその塩。

14. R<sup>2</sup>がカルボキシである請求の範囲13記載のアミンまたはその塩。

15. 請求の範囲12～14のいずれかに記載のアミンまたはその塩を有効成分として包含する医薬。

16. 請求の範囲12～14のいずれかに記載のアミンを保護基で保護した化合物またはその塩。

17. 請求の範囲3～9のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含する医薬。

18. 請求の範囲3～9のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤。

19. 請求の範囲3～9のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその

薬理的に許容される塩を有効成分として包含する抗腫瘍剤。

20. 請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含し、プロテアソーム阻害により治療が可能な疾患の治療のために用いる医薬。

21. プロテアソーム阻害剤の製造のための請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

22. 抗腫瘍剤の製造のための請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

23. プロテアソームを阻害する方法であって、請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法。

24. 請求の範囲 3～9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む腫瘍の治療または予防方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.C1<sup>7</sup> A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1<sup>7</sup> A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506, C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61P43/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Natural Products, Vol. 61, No. 9, (1998), Lotfy D. Ismail et al. "Isolation and Synthesis of an $\alpha$ -Malamic Acid Derivative from <i>Justicia ghiesbreghtiana</i> ", p. 1174-1175 (especially, p. 1174, right column, compound 1)	3, 5
X	Journal fur praktische Chemie Chemiker-Zeitung, Vol. 340, No. 8, (1998), P. Lorenz et al. "On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxy succinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinamic (Malamic) Acid Derivatives", p. 733-737 (especially, p. 735, Scheme 1, compounds 4a, b, d, e)	3, 5
X	JP, 4-21661, A (Kanegafuchi Chem. Ind. Co., Ltd.), 24 January, 1992 (24.01.92), (especially, Claims, 1) (Family: none)	3, 5
X	Chirality, Vol. 10, No. 8, (1998), M Bear et al., "Synthesis and Polymerization of Benzyl (3R, 4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor", p. 727-733	11

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
30 March, 2000 (30.03.00)

Date of mailing of the international search report  
18 April, 2000 (18.04.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	(especially, p.731, Scheme 3, compound (3R,4R)-7)  Journal of Leukocyte Biology, Vol.63, No.3, (1998), M.Haas et al., "Effect of proteasome inhibitors on monocytic I $\kappa$ B- $\alpha$ and - $\beta$ depletion, NF- $\kappa$ B activation, and cytokine production", p.395-404	1-22
A	EP, 768317, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 16 April, 1997 (16.04.97) & JP, 9-169796, A & AU, 9670209, A	1-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00247

### Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

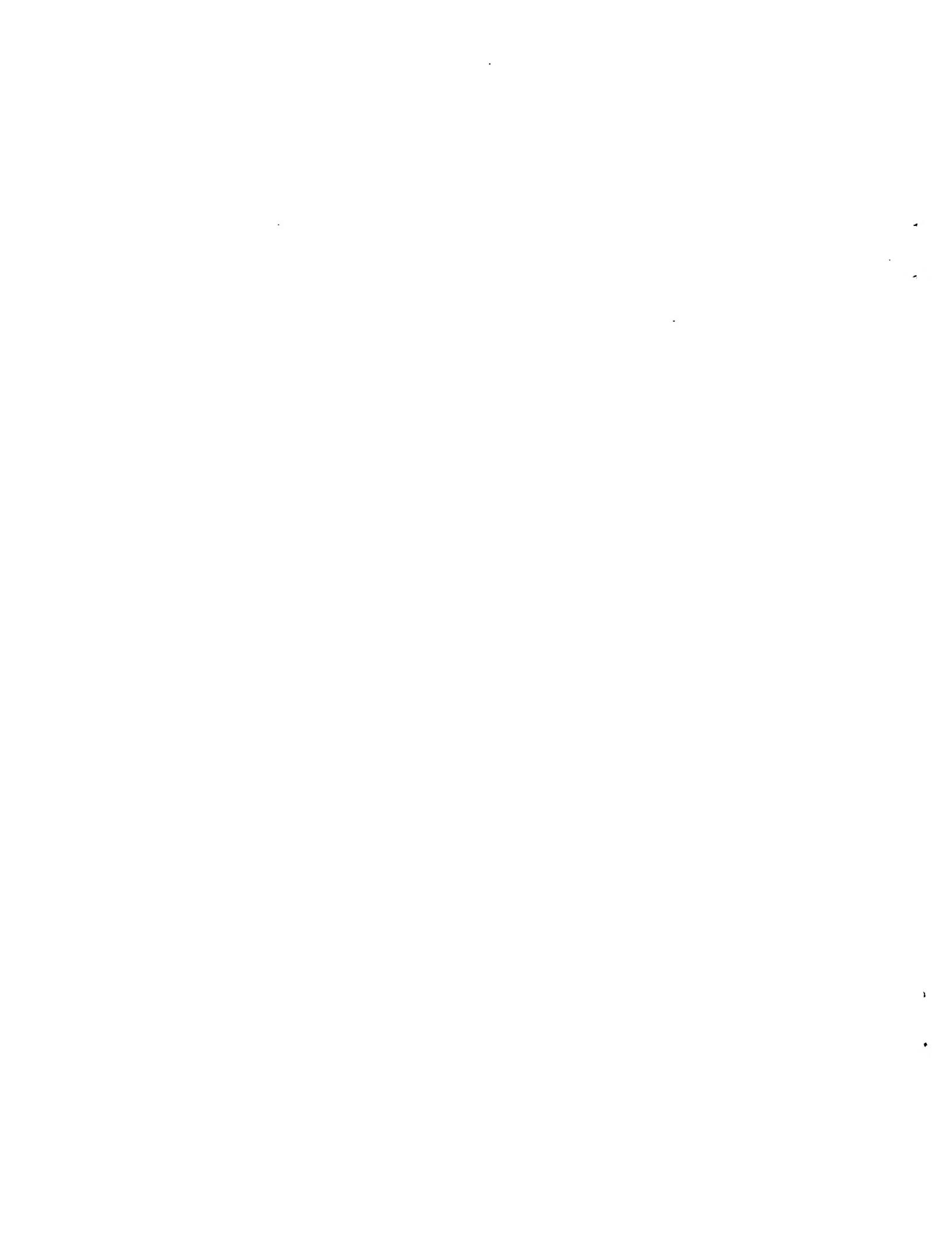
1.  Claims Nos.: 23,24  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claims 23 and 24 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/00247

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506,  
 C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61  
 P43/00, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 A61K31/215, 31/27, 31/337, 31/497, 31/501, 31/506,  
 C07C271/22, 237/10, 327/22, 327/28, C07D305/12, 405/12, A61  
 P43/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Journal of Natural Products, Vol. 61, No. 9, (1998), Lotfy D. Ismail et al. "Isolation and Synthesis of an $\alpha$ -Malamic Acid Derivative from <i>Justicia ghiesbreghtiana</i> ", p. 1174-1176(特に、p. 1174右欄の1の化合物)	3, 5
X	Journal für praktische Chemie Chemiker-Zeitung, Vol. 340, No. 8, (1998), P. Lorenz et al. "On the Reaction of (S)-Trifluoroacetoxysuccinic Anhydride with Amines to Produce Hydroxysuccinamic (Malamic) Acid Derivatives", p. 733-737(特に、p. 735のScheme 1の4a, b, d, eの化合物)	3, 5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

30.03.00

## 国際調査報告の発送日

18.04.00

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

今村玲英子印

4C

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	JP, 4-21661, A (鐘淵化学工業株式会社) 24. 1月. 1992 (24. 01. 92) (特に、特許請求の範囲1) (ファミリーなし)	3, 5
X	Chirality, Vol. 10, No. 8, (1998), M. Bear et al. "Synthesis and Polymerization of Benzyl (3R, 4R)-3-Methylmalolactonate Via Enzymatic Preparation of the Chiral Precursor", p. 727-733 (特に、p. 731のScheme 3の(3R, 4R)-7の化合物)	1 1
A	Journal of Leukocyte Biology, Vol. 63, No. 3, (1998), M. Haas et al. "Effect of proteasome inhibitors on monocytic I $\kappa$ B- $\alpha$ and - $\beta$ depletion, NF- $\kappa$ B activation, and cytokine production", p. 395-404	1-2 2
A	EP, 768317, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 16. 4月. 1997 (16. 04. 97) & JP, 9-169796, A & AU, 9670209, A	1-2 2

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 23, 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人体の体の治療による処置方法に関するものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

